



**Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)**  
**– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, maj 2017

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU .....	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	9
STRESZCZENIE .....	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	21
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	22
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	23
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	27
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	30
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	32
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	34
4.1. WSTĘP .....	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO KANDESARTAN + AMLODYPINA (PRODUKT LECZNICZY CANDEZEK COMBI®, KAPSUŁKI TWARDE) WSKAZANEGO W LECZENIU ZASTĘPCZYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ KANDESARTAN I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH .....	37
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO KANDESARTAN CYLEKSETYLU + AMLODYPINA WSKAZANEGO W LECZENIU ZASTĘPCZYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ KANDESARTAN I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH, W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) .....	37
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTAN CYLEKSETYLU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W MONOTERAPII.....	38
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	41
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	45
5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU PODAWANEGO W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	48
5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU PODAWANEGO W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	53

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZŁOŻONYCH W PORÓWNANIU DO PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W ODDZIELNYCH PREPARATACH (POLITERAPIA) W TERAPII PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM .....	56
7.	BADANIA O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI .....	75
7.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI .....	75
7.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI .....	75
8.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	76
8.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	77
8.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA .....	84
8.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	85
9.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	85
10.	DYSKUSJA.....	85
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	95
12.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	96
13.	BIBLIOGRAFIA.....	100
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW .....	107
15.	ANEKS .....	112
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	112
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	124
15.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	125
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	126
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI.....	132
15.6.	MOŻLIWOŚĆ PRZEPROWADZENIA METAANALIZY .....	136
15.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	137
15.8.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) .....	138
15.9.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	140
15.10.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH W SKALI NOS .....	140
15.11.	OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR .....	148
15.12.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	150
15.13.	TABELE POMOCNICZE .....	160
15.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU .....	164
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	167

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ACEI</b>	ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMIIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ARB</b>	ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> ; Blokier (antagonista) receptora angiotensyny
<b>ASH</b>	ang. <i>American Society of Hypertension</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>AST</b>	ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
<b>B.d.</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BSH</b>	ang. <i>British Hypertension Society</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>DHP CCB</b>	ang. <i>Dihydropyridine Calcium Channel Blocker</i> ; Blokier (antagonista) kanałów wapniowych, pochodna dihydropirydyny
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FDC</b>	ang. <i>Fixed-Dose Combinations</i> ; Złożone produkty lecznicze
<b>FEC</b>	ang. <i>Free-Equivalent Combinations</i> ; Produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HCTZ</b>	Hydrochlorotiazyd
<b>HDL</b>	ang. <i>High-Density Lipoprotein</i> ;

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Lipoproteina o wysokiej gęstości
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>LDL</b>	ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o niskiej gęstości
<b>LOCF</b>	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> ; Analiza metodą ostatniej obserwacji
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MPR</b>	ang. <i>Medicine Possession Ratio</i> ; Współczynnik przyjmowania leku
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>nonRCT</b>	Prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>p</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
<b>PDC</b>	ang. <i>Proportion of Days Covered</i> ; Proporcja dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>QT</b>	Odcinek QT mierzony w badaniu EKG
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [64]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazanego w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [61], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [62] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [64].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina, stosowanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (kandesartan + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. W wyniku ponownego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny i kandesartanu podawanych w ramach monoterapii w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Farsang i wsp. 2001 [1] oraz badanie Rakugi i wsp. 2012 [2]. Biorąc pod uwagę podobieństwa pomiędzy badaniami w zakresie: metodyki badań, analizowanej populacji pacjentów, stosowanej dawki leków zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Candezek Combi® (kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg vs kandesartan cyleksetylu 8 mg vs amlodypina 5 mg) oraz zbliżonego okresu trwania leczenia zdecydowano, że przeprowadzenie agregacji wyników badań Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2] jest możliwe w zakresie wspólnych punktów końcowych (zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej oraz wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych).
- III. Dodatkowo uwzględniono: dwa badania o średniej wiarygodności (prospektywne, nierandomizowane [nonRCT]) [3], [4]; 2 referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa [25], [26] i 2 badania nieopublikowane [27], [28]. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina. W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono w niniejszym opracowaniu 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] uzupełnione o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach tych przeglądów systematycznych [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].
- IV. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do monoterapii amlodypiną **skutecznie zmniejsza zarówno skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej** ( $p < 0,05$ , metaanaliza badań [1], [2]), a w porównaniu do monoterapii kandesartanem **skutecznie zmniejsza**

**skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej** ( $p < 0,05$ , metaanaliza badań [1], [2]). Dodatkowo, analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że **ponad 70% pacjentów stosujących kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną uzyskało odpowiedź na leczenie**, podczas gdy odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących monoterapię amlodypiną lub kandesartanem raportowało odpowiednio 40% i 27% pacjentów ( $p < 0,05$ ) [2] oraz **ponad 50% pacjentów stosujących kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną uzyskało redukcję ciśnienia krwi do planowanego poziomu**, podczas gdy u pacjentów otrzymujących monoterapię amlodypiną lub kandesartanem redukcja ciśnienia krwi do planowanego poziomu występowała u około 20% pacjentów ( $p < 0,05$ ) [2]. W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona **metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, pod względem liczby pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** ( $p > 0,05$  metaanaliza badań [1], [2]). Również obserwowana częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania terapii złożonej kandesartan + amlodypina w porównaniu do monoterapii tymi lekami była porównywalna [1], [2].

- V. Porównanie produktów leczniczych złożonych (FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazało, że **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **większy odsetek pacjentów stosował się do zaleceń leczenia** (ang. *compliance/adherence*), a **pacjenci charakteryzowali się większą wytrwałością w stosowaniu się do zaleceń leczenia** (ang. *persistence*). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych oraz pod względem normalizacji ciśnienia tętniczego krwi. Niemniej jednak **zaobserwowano trend na korzyść stosowania produktu złożonego w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi)**. Co więcej, w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [10] pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **większą redukcję skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**, jak również istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) **większy odsetek pacjentów leczonych FDC uzyskał normalizację ciśnienia krwi w porównaniu do chorych stosujących FEC**.
- VI. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z: **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **mniejszym odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe i z brakiem istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) **różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych** [5]–[24].
- VII. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o średniej wiarygodności potwierdzają, że kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną skutecznie redukuje ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [3], [4], a politerapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów [3]. Nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących efektywności praktycznej (obserwacyjnych, opisowych) zarówno produktu złożonego (kandesartan + amlodypina) jak i terapii skojarzonej kandesartan + amlodypina stosowanych w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- VIII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [25], [26] potwierdzają dobrą tolerancję kandesartanu i amlodypiny stosowanych u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.
- IX. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina stosowanych w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- X. **Podsumowując, zastosowanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do monoterapii istotnie statystycznie obniża ciśnienie tętnicze krwi i pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów. Terapia skojarzona kandesartan + amlodypina jest również dobrze tolerowana przez pacjentów. Przestrzeganie zaleceń leczenia oraz wytrwałość w jej kontynuacji wśród pacjentów stosujących produkty złożone (FDC) jest znacznie większe w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, co przekłada się na uzyskiwanie lepszych wyników z zakresu kontroli nadciśnienia tętniczego (obserwowano trend w kierunku większej redukcji ciśnienia krwi podczas terapii FDC w porównaniu do FEC, co potwierdziły wyniki badania retrospektywnego, oceniającego efektywność praktyczną) a co za tym idzie - mniejsze ryzyko wystąpienia, potencjalnie śmiertelnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazanego w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [61], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [61] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [64],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: *MS Excel 2007* oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii), pozwalających na bezpośrednie porównanie politerapii z monoterapią kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (kandesartan + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

W wyniku przeprowadzonego ponownego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i omówiono:

- 2 badania randomizowane podwójnie zaślepienie porównujące kandesartan + amlodypina w politerapii vs monoterapia kandesartanem, monoterapia amlodypiną: Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2],

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- 2 badania nieopublikowane dotyczące zastosowania produktu złożonego: kandesartan + amlodypina u pacjentów z nadciśnieniem [27], [28],
- 2 badania o średniej wiarygodności:
  - 1 prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne dotyczące zastosowania politerapii kandesartanem i amlodypiną po uprzedniej monoterapii [3],
  - 1 prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji dotyczące porównania politerapii kandesartanem i amlodypiną względem monoterapii [4],
- 2 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [25] i 1 opracowanie wtórne [26]), przeprowadzone w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono i omówiono w niniejszym opracowaniu wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą - Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7], które uzupełniono o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach tych przeglądów systematycznych [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].

### **Wyniki:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora – kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii), pozwalających na bezpośrednie porównanie politerapii z monoterapią kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię lekową (produkt złożony: kandesartan + amlodypina), powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami kandesartanu i amlodypiny [25].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej kandesartanu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) względem monoterapii kandesartanem lub amlodypiną, stosowanych w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Farsang i wsp. 2001 [1] (publikacja pełnotekstowa) oraz badanie Rakugi i wsp. 2012 [2] (publikacja pełnotekstowa).

Badanie Farsang i wsp. 2001 [1] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym wzięli udział pacjenci w wieku od 21 do 81 lat cierpiący na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których wartość ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej mieściła się w zakresie od 95 do 114 mm Hg (N=341). Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymywali placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *run-in period*), po której zostali zrandomizowani do jednej z czterech grup: grupa badana I: kandesartan cyleksetylu w dawce 8 mg + amlodypina w dawce 5 mg podawane raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=89); grupa badana II: kandesartan cyleksetylu w dawce 8 mg podawany raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=85); grupa badana III: amlodypina w dawce 5 mg podawana raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=84); grupa kontrolna: placebo przez 8 tygodni (N=83) [1].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono wyników uzyskanych przez pacjentów z grupy przyjmującej placebo, ponieważ placebo nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. W badaniu Farsang i wsp. 2001 [1] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności zastosowanej terapii. Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni [1]. Podawane w ramach badania Farsang i wsp. 2001 [1] dawki kandesartanu oraz amlodypiny są zgodne z dawkami tych leków zawartymi w jednej z dostępnych prezentacji produktu leczniczego Candezek Combi® [25].

Badanie Rakugi i wsp. 2012 [2] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym wzięli udział pacjenci w wieku  $\geq 20$  lat z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem (pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie  $\geq 140$  do  $< 180$  mm Hg oraz rozkurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie  $\geq 90$  do  $< 110$  mm Hg) – N=444. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymywali placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *run-in period*), po której zostali zrandomizowani do jednej z następujących grup:

- grupa badana I: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg, raz dziennie przez 12 tygodni (N=101);
- grupa badana II: kandesartan cyleksetylu 8 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=100);
- grupa badana III: amlodypina 5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=100);
- grupa badana IV: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=35);
- grupa badana V: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=36);
- grupa badana VI: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=36);
- grupa kontrolna: placebo przez 12 tygodni (N=36).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy I, II i III, pozwalające na ocenę efektywności klinicznej kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do amlodypiny oraz kandesartanu stosowanych w monoterapii. Nie uwzględniono grupy pacjentów stosujących placebo, ponieważ placebo nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, jak również wyników uzyskanych przez pacjentów z grup IV, V i VI, ponieważ przyjmowali oni kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną w dawkach niezgodnych z dawkami tych leków zawartymi w jednej z dostępnych prezentacji produktu leczniczego Candezek Combi® [25]. W badaniu Rakugi i wsp. 2012 [2] analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów objętych pełną analizą (ang. *full analysis set*) (N=443), natomiast analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji objętej analizą bezpieczeństwa (N=444). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni [2].

W związku z tym, że zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej kandesartanu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) względem monoterapii kandesartanem lub amlodypiną, w ramach niniejszej analizy rozważano możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ostatecznie ze względu na podobieństwa pomiędzy badaniami w zakresie: metodyki badań, analizowanej populacji pacjentów, stosowanej dawki leków zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Candezek Combi®, zbliżonego okresu trwania leczenia zdecydowano, że przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2] jest możliwe w zakresie wspólnych punktów końcowych (zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej oraz wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych).

#### Kandesartan i amlodypina (politerapia) vs amlodypina – porównanie bezpośrednio

W zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę)** wiąże się z:

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych –  $p = 0,0975$ ) [1], [2],

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza nie wykazała heterogenności danych –  $p = 0,5254$ ) [1], [2].

Ponadto, w zakresie skuteczności klinicznej analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że **zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z:**

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - **redukcją rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],
  - **redukcją skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji stojącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNT – ang. *Number Needed to Treat*; wyniósł 3, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii amlodypiną 3 chorym wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji) [2],
  - **większą szansą uzyskania redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu** (uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii amlodypiną 4 chorym wiąże się z uzyskaniem redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu u jednego pacjenta w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji) [2],
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - **redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi**, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **pulsu mierzonego w pozycji stojącej jak i siedzącej** w trakcie 8 tygodni obserwacji [1].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza nie wykazała heterogenności badań;  $p = 0,328$ ) [1], [2].

Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że **zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**

- **ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],
- **ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, związanych z zastosowanym leczeniem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz **ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



*Kandesartan i amlodypina (politerapia) vs kandesartan – porównanie bezpośrednie*

W zakresie skuteczności klinicznej **przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych –  $p = 0,001$ ) [1], [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmniejszenia rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych –  $p = 0,0001$ ) [1], [2].

Ponadto, w zakresie skuteczności klinicznej **analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z:**

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - **redukcją skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **redukcją skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji stojącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii kandesartanem 3 chorym wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji) [2],
  - **większą szansą uzyskania redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu** (uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii kandesartanem 3 chorym wiąże się z uzyskaniem redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu u jednego pacjenta w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji) [2].
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - **redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi**, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
  - **pulsu mierzonego w pozycji stojącej jak i siedzącej** w trakcie 8 tygodni obserwacji [1].

W zakresie profilu bezpieczeństwa **przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza nie wykazała heterogenności badań;  $p = 0,105$ ) [1], [2].

Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa **analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNT wyniósł 20, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii kandesartanem 20 chorym wiąże się z tym, że u jednego pacjenta w tej grupie nie wystąpi ból głowy, w analizowanym okresie obserwacji) [2],



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń dróg oddechowych oraz zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (parametr NNH; ang. *Number Needed to Harm*; wyniósł 17, co oznacza, że podawanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną zamiast monoterapii kandesartanem 17 chorym wiąże się z wystąpieniem zaburzeń dróg oddechowych oraz zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia u jednego pacjenta w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji) [2],
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - **ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz **ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) z wyjątkiem ryzyka wystąpienia bólu głowy oraz zaburzeń dróg oddechowych i zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],
  - **ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, związanych z zastosowanym leczeniem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz **ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem** (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

Złożone produkty lecznicze (ang. *Fixed-Dose Combinations; FDC*) vs produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations; FEC*) w terapii skojarzonej (politerapii) – bezpośrednie porównanie

W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations; FDC*) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations; FEC*) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono w niniejszym opracowaniu 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] uzupełnione o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach tych przeglądów systematycznych.

Do przeglądu Bangalore i wsp. 2007 [5] włączono 7 badań, które przeprowadzono u pacjentów z cukrzycą, gruźlicą, HIV lub nadciśnieniem tętniczym. W ramach badania Bangalore i wsp. 2007 [5] przeprowadzono m.in. metaanalizę badań kohortowych dotyczących tylko pacjentów cierpiących na nadciśnienie, w związku z tym w niniejszej analizie z badań zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu systematycznego Bangalore i wsp. 2007 [5] uwzględniono tylko badania przeprowadzone w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym - Taylor i wsp. 2003 i Dezii i wsp. 2000 (nie uwzględniono niepublikowanych danych pozyskanych od firmy Novartis). W przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] uwzględniono 14 badań: 5 badań randomizowanych (1 badanie w układzie równoległym - Mancina i Omboni 2004 i 4 badania w układzie naprzemiennym - Solomon i Dawes 1980, Nissinen i Tuomllehto 1980, Asplund i wsp. 1984, Olvera i wsp. 1991), 2 z tych badań było podwójnie zamaskowanych, pozostałe były otwarte, 4 badania nierandomizowane w układzie naprzemiennym - Bengtsson i wsp. 1979, Ebbutt i Elsdon-Dew 1979, Forrest 1980, Schweizer i wsp. 2007; 5 badań retrospektywnych kohortowych - Dezii 2000, Taylor i Shohelber 2003 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądzie Bangalore i wsp. 2007 [5]), Gerbino i Shohelber 2007, Jackson i wsp. 2006, Dickson i Plauschinat 2008a, (badanie Dezii 2000 zawierało dane dla 2 różnych schematów leczenia FDC vs FEC, dlatego przedstawiono je oddzielnie). W przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] uwzględniono 15 badań: 1 badanie randomizowane w układzie naprzemiennym – Asplund i wsp. 1984 (uwzględnione też w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]), 1 badanie nierandomizowane w układzie naprzemiennym – Schweizer i wsp. 2007 (uwzględnione też w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]), 13 badań retrospektywnych kohortowych: Brixner i wsp. 2008 (badanie stanowiące publikację pełnotekstową do uwzględnionego w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6] abstraktu Jackson i wsp. 2006); Dezii 2000, Taylor i Shohelber 2003 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądach Bangalore i wsp. 2007 [5] i Gupta i wsp. 2010 [6]), Dickson i Plauschinat 2008a, Gerbino i Shohelber 2007 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]); Dickson i Plauschinat 2008b (Badanie Dickson i Plauschinat 2008b zawiera dane uzyskane w populacji pacjentów w wieku 18-99 lat, natomiast badanie Dickson i wsp. 2008a uwzględnione w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] zawiera dane uzyskane w populacji osób starszych w wieku 65-99 lat.), Jackson i wsp. 2008, Hess i wsp. 2008, Shaya i wsp. 2009, Yang i

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



wsp. 2010, Baron i wsp. 2008, Hasford i wsp. 2007, Malesker i wsp. 2007. W niniejszej analizie nie uwzględniono 4 badań włączonych do przeglądu systematycznego Sherill i wsp. 2011 [7]: Baron i wsp. 2008 i Malesker i wsp. 2007, ponieważ dotyczyły jedynie efektywności kosztowej, badania Hasford i wsp. 2007, ponieważ w ramach tego badania porównywano produkt złożony zawierający leki z innej klasy niż leki stosowane w politerapii oraz badania Jackson i wsp. 2008, ponieważ w badaniu tym porównywano zastosowanie produktu złożonego (walsartan+HCTZ) w skojarzeniu z amlodypiną względem terapii z zastosowaniem tych 3 leków w oddzielnych preparatach. W celu aktualizacji zidentyfikowanych przeglądów systematycznych w niniejszej analizie przeprowadzono ponowne przeszukanie medycznych baz danych. W związku z tym, że w najwcześniej opublikowanym przeglądzie systematycznym Bangalore i wsp. 2007 [5] poszukiwano badań bez względu na jednostkę chorobową, a w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] nie przedstawiono precyzyjnych informacji dotyczących strategii wyszukiwania, a wyszukiwanie zawężono jedynie do badań dotyczących stosowania się do zaleceń leczenia lub wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych w oparciu o słowa kluczowe wykorzystane w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6]. Strategię wyszukiwania opracowaną przez Gupta i wsp. 2010 [6] wykorzystano do odnalezienia nowych badań, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach tego przeglądu systematycznego.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dodatkowo 12 nowych publikacji: 10 badań retrospektywnych kohortowych – Zeng i wsp. 2010 [8], Ferraio i wsp. 2013 [9], Bronsert i wsp. 2013 [10], Gadzhanov i wsp. 2016 [12], Hsu i wsp. 2015 [13], Levi i wsp. 2016 [14], Simonyi i wsp. 2016 [16], Tung i wsp. 2015 [17], Wang i wsp. 2013 [18], Lauffenburger i wsp. 2017 [19] oraz 2 badania nierandomizowane (nonRCT) - Saito i wsp. 2016 [15], Erdoğan i wsp. 2016 [11]. Dane, wykorzystane do przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy metaanaliz, zostały wyekstrahowane z odnalezionych przeglądów systematycznych Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] oraz z nowych badań zidentyfikowanych po przeprowadzonej aktualizacji przeszukania medycznych baz danych [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].

Metaanaliza wyników badań w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,001$ ) lepszym stosowaniem się do zaleceń lekarza (ang. *compliance/adherence*), definiowanym jako średnia wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku – ang. *Medicine Possession Ratio*) lub PDC (odsetek dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę - ang. *Proportion of Days Covered*) – metaanaliza 12 retrospektywnych badań kohortowych,**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) – metaanaliza 10 badań (9 retrospektywnych badań kohortowych i 1 badanie prospektywne nonRCT) - nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego, gdy metaanaliza objęła jedynie badania retrospektywne kohortowe,**
- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) – metaanaliza 8 retrospektywnych badań kohortowych,**
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – metaanaliza 10 badań eksperymentalnych (badania randomizowane [RCT] i badania nonRCT); jednak pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiązało się z większą redukcją skurczowego ciśnienia krwi (MD=-4,15 mm Hg; 95% CI: -9,82; 1,53), dodatkowo w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [10] (nie włączonym do metaanalizy ze względu na odmienną metodykę badania) pacjenci przyjmujący FDC w porównaniu do chorych otrzymujących FEC, uzyskali **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych,****

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w odniesieniu do redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych** – metaanaliza 10 badań eksperymentalnych (badania RCT i badania nonRCT), jednak pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiązało się z większą redukcją rozkurczowego ciśnienia krwi (MD=-3,09 mm Hg; 95% CI: -7,08; 0,90), dodatkowo w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [10] (nie włączonym do metaanalizy ze względu na odmienną metodykę badania) pacjenci przyjmujący FDC w porównaniu do chorych otrzymujących FEC, uzyskali **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**,
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie normalizacji ciśnienia tętniczego krwi** – metaanaliza 3 badań eksperymentalnych (badania RCT i badania nonRCT), jednak pod względem klinicznym analiza wyników tych 3 badań wskazuje, że stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiąże się z około 30% poprawą w zakresie uzyskiwania normalizacji ciśnienia krwi (OR=1,30; 95% CI: 0,98; 1,71) [6], dodatkowo w retrospektywnym badaniu Bronsert i wsp. 2013 [10] wykazano, że **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskał normalizację ciśnienia tętniczego krwi.**

Metaanaliza wyników badań w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa wykazała natomiast, że **przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych** – metaanaliza 6 badań eksperymentalnych (badania RCT i badania nonRCT).

**Dodatkowo, w jednym badaniu retrospektywnym kohortowym odnotowano, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe** – badanie [10].

#### ***Badania o średniej wiarygodności:***

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o średniej wiarygodności [3], [4] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję kandesartanu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania [3] wykazały, że po zastosowaniu kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną obserwowano istotną statystycznie redukcję skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej zarówno u pacjentów leczonych wcześniej kandesartanem w monoterapii jak i amlodypiną w monoterapii. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zakładany poziom ciśnienia krwi wzrósł z 4% obserwowanych na początku badania do 58% po 12-tygodniach stosowania politerapii. Leczenie kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną było również dobrze tolerowane, ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych czy efektów ubocznych u pacjentów [3]. Z kolei wyniki badania [4] potwierdzają skuteczność kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną w obniżeniu ciśnienia krwi. Ponadto, zastosowanie terapii skojarzonej pozwalało na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji stopnia wydalania albuminy z moczem bez równoczesnego spadku szybkości filtracji kłębuszkowej. U pacjentów leczonych politerapią, którzy wcześniej otrzymywali monoterapię kandesartanem obserwowano większą redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi niż w grupie pacjentów stosujących wcześniej monoterapię amlodypiną [4].

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [25], [26] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa kandesartanu i amlodypiny. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kandesartanu

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



w monoterapii to: zakażenia dróg oddechowych, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy. Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii to: senność, zawroty głowy, ból głowy, szumy uszne, zaczerwienienie twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, obrzęk kostek, zmęczenie, astenia [25].

#### ***Opracowania (badania) wtórne:***

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi.

#### ***Wnioski z analizy klinicznej:***

Brak jest badań klinicznych (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) oceniających efektywność kliniczną produktu złożonego kandesartan + amlodypina stosowanego w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych wskazują na większą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa politerapii kandesartanem i amlodypiną względem monoterapii tymi lekami w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną skutecznie zmniejsza zarówno skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej. Należy również zwrócić uwagę na wysokie odsetki pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie oraz redukcję ciśnienia krwi do planowanego poziomu, przy równoczesnej dobrej tolerancji leczenia przez pacjentów, podczas terapii kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną. **Co istotne, dodatkowa analiza wskazuje na poprawę przestrzegania zaleceń leczenia oraz wytrwałości w jej kontynuacji wśród pacjentów stosujących produkty złożone (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, co przekłada się również na uzyskiwanie lepszych wyników z zakresu kontroli nadciśnienia tętniczego (obserwowano trend w kierunku większej redukcji ciśnienia krwi podczas terapii FDC w porównaniu do FEC, co potwierdziły wyniki badania retrospektywnego, oceniającego efektywność praktyczną) i mniejsze ryzyko wystąpienia, potencjalnie śmiertelnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

**Możliwość ograniczenia liczby stosowanych tabletek jest istotną kwestią w przypadku pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze, którzy nierzadko wymagają kompleksowego leczenia. Leczenie nadciśnienia wiąże się z koniecznością stosowania często więcej niż jednego leku, które należy przyjmować o ściśle określonych porach, przestrzegając skomplikowanego dla pacjenta dawkowania. W takiej sytuacji pacjenci w mniejszym stopniu przestrzegają zaleceń leczenia, co w konsekwencji może przełożyć się na zmniejszenie skuteczności terapii.**

## **1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki) wskazanego w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [61] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [64].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## **2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [61] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.P., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.04.-25.04.2017 (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.P., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.04.-25.04.2017 (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde),



- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): kandesartan i amlodypina podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona średnią zmianą ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych, odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg, stosowaniem się pacjentów do zaleceń leczenia, odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: kandesartan + amlodypina względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) produktu złożonego: kandesartan + amlodypina z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie produktu złożonego: kandesartan + amlodypina i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- w przypadku braku badań dotyczących zastosowania produktu złożonego: kandesartan + amlodypina planowano uwzględnić badania kliniczne dotyczące zastosowania kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną w formie politerapii,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO – ang. *World Health Organisation poprzez The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.P., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [61].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [61]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [106].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [61]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące

badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [107].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [108], [109]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [110].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 15.13.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (M.P., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

### 1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).

### 2. Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [105].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

## **2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)**

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,

- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### **3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO**

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [65].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde).

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde).

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** stanowi podanie kandesartanu i amlodypiny w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde).

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona:
  - średnią zmianą ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych,
  - odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg,
  - stosowaniem się pacjentów do zaleceń leczenia,
  - odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - działań niepożądanych,
  - nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

---



## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (M.P., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o średniej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania kandesartanu+ amlodypiny w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
<b>Badania kliniczne – produkt złożony kandesartan + amlodypina</b>				
Brak				
<b>Randomizowane badania kliniczne (terapia skojarzona: kandesartan i amlodypina vs monoterapia)</b>				
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	Kandesartan + amlodypina (politerapia) vs kandesartan vs amlodypina vs placebo	Bezpośrednie	- -	[1], [2]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
<b>Badania o średniej wiarygodności (terapia skojarzona: kandesartan i amlodypina)</b>				
Pacjenci z nadciśnieniem, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną).	Prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne.	Kandesartan + amlodypina (politerapia) vs monoterapia (kandesartan lub amlodypina)	[3]	
Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną).	Prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji.	Kandesartan + amlodypina (politerapia) vs monoterapia (kandesartan lub amlodypina)	[4]	
<b>Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)</b>				
Pacjenci z nadciśnieniem	Badanie interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym. Cel badania: leczenie	Produkt złożony: kandesartan + amlodypina	[27]	
	Prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe.		[28]	
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>				
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	EMA (ChPL)	kandesartan/amlodypina	[25]	
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)		[26]	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Raporty FDA, Health Canada Thompson Micromedex®, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, URPL		Brak
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Przeglądy systematyczne	Produkt złożony: kandesartan + amlodypina	-
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą		-
	Meta-analizy		-
	Raporty HTA		-
	Analizy zbiorcze		-

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W niniejszym opracowaniu uwzględniono 3 przeglądy systematyczne: Bangalore i wsp. [5], Gupta i wsp. 2010 [6] oraz Sherill i wsp. [7] uzupełnione o nowe badania [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach przeglądów systematycznych [5], [6], [7].

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO KANDESARTAN + AMLODYPINA (PRODUKT LECZNICZY CANDEZEK COMBI®, KAPSUŁKI TWARDE) WSKAZANEGO W LECZENIU ZASTĘPCZYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ KANDESARTAN I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH**

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO KANDESARTAN CYLEKSETYLU + AMLODYPINA WSKAZANEGO W LECZENIU ZASTĘPCZYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ KANDESARTAN I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH, W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII)**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora – kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Ponadto, przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (kandesartan + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię lekową (produkt złożony: kandesartan + amlodypina), powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami kandesartanu i amlodypiny [25].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa wiarygodne, randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny i kandesartanu podawanych w ramach monoterapii w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Farsang i wsp. 2001 [1] oraz badanie Rakugi i wsp. 2012 [2].

## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTAN CYLEKSETYLU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W MONOTERAPII**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej kandesartanu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) i stosowanego w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Farsang i wsp. 2001 [1] (publikacja pełnotekstowa) oraz badanie Rakugi i wsp. 2012 [2] (publikacja pełnotekstowa).

Badanie Farsang i wsp. 2001 [1] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, w którym wzięli udział pacjenci w wieku od 21 do 81 lat cierpiący na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których wartość ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej mieściła się w zakresie od 95 do 114 mm Hg (N=341). Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymywali placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *run-in period*), po której zostali zrandomizowani do jednej z czterech grup:

- grupa badana I: kandesartan cyleksetylu w dawce 8 mg + amlodypina w dawce 5 mg podawane raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=89);
- grupa badana II: kandesartan cyleksetylu w dawce 8 mg podawany raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=85);
- grupa badana III: amlodypina w dawce 5 mg podawana raz dziennie, rano, przez 8 tygodni (N=84);
- grupa kontrolna: placebo przez 8 tygodni (N=83) [1].

W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono wyników uzyskanych przez pacjentów z grupy przyjmującej placebo, ponieważ placebo nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

W badaniu Farsang i wsp. 2001 [1] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności zastosowanej terapii. Okres leczenia i

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni [1]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Candezek Combi®, kapsułki mogą zawierać kandesartan cyleksetylu + amlodypinę w dawkach 8 mg + 5 mg; 8 mg + 10 mg; 16 mg + 5 mg lub 16 mg + 10 mg [25]. Podawane w ramach badania Farsang i wsp. 2001 [1] dawki kandesartanu cyleksetylu oraz amlodypiny są zgodne z dawkami tych leków zawartymi w jednej z dostępnych prezentacji produktu leczniczego Candezek Combi®.

Badanie Rakugi i wsp. 2012 [2] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym wzięli udział pacjenci w wieku  $\geq 20$  lat z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem (pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie  $\geq 140$  do  $< 180$  mm Hg oraz rozkurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie  $\geq 90$  do  $< 110$  mm Hg) – N=444.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymywali placebo w trakcie 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *run-in period*), po której zostali zrandomizowani do jednej z następujących grup:

- grupa badana I: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=101);
- grupa badana II: kandesartan cyleksetylu 8 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=100);
- grupa badana III: amlodypina 5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=100);
- grupa badana IV: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=35);
- grupa badana V: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=36);
- grupa badana VI: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie przez 12 tygodni (N=36);
- grupa kontrolna: placebo przez 12 tygodni (N=36).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy I, II i III, pozwalające na ocenę efektywności klinicznej kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do amlodypiny oraz kandesartanu cyleksetylu stosowanych w ramach monoterapii. Nie uwzględniono grupy pacjentów stosujących placebo, ponieważ placebo nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Nie uwzględniono również wyników uzyskanych przez pacjentów z grup IV, V i VI, ponieważ przyjmowali oni kandesartan cyleksetylu w skojarzeniu z amlodypiną w dawkach niezgodnych z dawkami tych leków zawartymi w jednej z dostępnych prezentacji produktu leczniczego Candezek Combi® [25].

W badaniu Rakugi i wsp. 2012 [2] analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów objętych pełną analizą ang. *full analysis set* (N=443), natomiast analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji, objętej analizą bezpieczeństwa (N=444). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni [2].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

**Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2].**

Punkt końcowy	Farsang i wsp. 2001 [1]	Rakugi i wsp. 2012 [2]
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
Zmiana ciśnienia krwi (rozkurczowego i skurczowego) w pozycji stojącej względem wartości wyjściowych	+	-
Zmiana ciśnienia krwi (rozkurczowego i skurczowego) w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych	+	+ [zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej była głównym punktem końcowym]
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi (kontrola ciśnienia definiowana jako uzyskanie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej $\leq 90$ mm Hg)	+	-
Puls w pozycji siedzącej i stojącej	+	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (odpowiedź definiowana jako uzyskanie spadku skurczowego ciśnienia krwi $\geq 20$ mm Hg oraz spadku rozkurczowego ciśnienia krwi o $\geq 10$ mm Hg lub osiągnięcie skurczowego ciśnienia krwi $< 130$ mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi $< 85$ mm Hg)	-	+
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu (skurczowe ciśnienie krwi $< 130$ mm Hg oraz rozkurczowe ciśnienie krwi $< 85$ mm Hg)	-	+
<b>Profil bezpieczeństwa</b>		
Zdarzenia niepożądane	+	+
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W związku z tym, że zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej kandesartanu cyleksetylu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) względem monoterapii kandesartanem lub amlodypiną, w ramach niniejszej analizy rozważano możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań (Farsang i wsp. 2001 [1] oraz Rakugi i wsp. 2012 [2]). Szczegóły dotyczące możliwości przeprowadzenia metaanalizy przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 0). Ostatecznie ze względu na podobieństwa pomiędzy badaniami w zakresie: metodyki badań (wieloośrodkowe badania RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, kontrolowane placebo), analizowanej populacji pacjentów (dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym), okresu leczenia (8 i 12 tygodni) oraz stosowanej dawki leków zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Candezek Combi® (kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg vs kandesartan cyleksetylu 8 mg vs amlodypina 5 mg) zdecydowano, że przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i



wsp. 2012 [2] jest możliwe w zakresie wspólnych punktów końcowych (zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej oraz wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych).

### 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań Farsang i wsp. 2001 [1] oraz Rakugi i wsp. 2012 [2] dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 8 i 12 tygodni. Przeprowadzenie metaanalizy wyników tych dwóch badań możliwe było tylko dla dwóch punktów końcowych – zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.

**Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD/WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia ± SD; [95% CI]	[1] <sup>#</sup>	8	-12,07±10,49 [-9,30; -14,1] N=89	-10,03±7,83 [-8,28; -11,63] N=84	-2,04* [-4,81; 0,73]*	>0,05*
	[2] <sup>##</sup>	12	-16,2 ± 8,5 [-17,9; -14,5] N=101	-11,2 ± 7,1 [-12,6; -9,8] N=99	-5,0* [-7,17; -2,83]*	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*
<b>Metaanaliza (Cochran Q=2,75; df=1; p=0,0975)</b>					-3,65* [-6,54; -0,75]*	<b>=0,0134*</b>
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia ± SD; [95% CI]	[1] <sup>#</sup>	8	-20,78 ± 10,46 [-16,28; -24,42] N=89	-15,26 ± 10,23 [-11,48; -17,59] N=84	-5,52* [-8,6; -2,44]*	<0,05*
	[2] <sup>##</sup>	12	-26,8 ± 10,5 [-28,8; -24,7] N=101	-19,9 ± 10,7 [-22,1; -17,8] N=99	-6,9* [-9,84; -3,96]*	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*
<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,4; df=1; p=0,5248)</b>					-6,24* [-8,37; -4,12]*	<b>&lt;0,0001*</b>
Redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia	[1] <sup>#</sup>	8	Bd N=89	Bd N=84	3,4 [0,0; 6,8] <sup>^</sup>	<b>=0,048<sup>^</sup></b>
Redukcja skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej,	[1] <sup>#</sup>	8	Bd N=89	Bd N=84	6,7 [1,2; 12,3] <sup>^</sup>	<b>=0,018<sup>^</sup></b>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD/WMD [95% CI]	Wartość p
względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia						
<b>Redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]</b>	[1] <sup>#</sup>	8	Bd N=89	Bd N=84	2,0 [-1,0; 5,1] <sup>^</sup>	=0,194 <sup>^</sup>
<b>Redukcja skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]</b>	[1] <sup>#</sup>	8	Bd N=89	Bd N=84	5,6 [0,7; 10,5] <sup>^</sup>	<b>=0,025<sup>^</sup></b>

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg +amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych; #populacja ITT, analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*); średnia adjustowana; ##populacja FAS (ang. *full analysis set*); analiza LOCF; \$ wartości średniej oraz 95% CI odczytano z wykresów zamieszczonych w publikacji referencyjnej, za pomocą programu Engauge Digitizer 9.8, wartość SD obliczono na podstawie wartości średniej oraz przedziałów ufności; MD – ang. *mean difference*; różnica w średnich wartościach; WMD – ang. *weighted mean difference*; średnia ważona różnic.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z **istotnym statystycznie (p<0,05):**

- **zmniejszeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych – p=0,0975),
- **zmniejszeniem skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza nie wykazała heterogenności danych – p=0,5254).

Ponadto, analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05):**

- **redukcją rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],
- **redukcją skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji stojącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],

oraz z **brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05)** w zakresie redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem ciśnienia krwi; dane z referencji [2], populacja FAS (ang. *full analysis set*).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [mm Hg] – średnia</b>	0	95,30 N=101	95,68 N=100
	2	81,26 N=100	85,18 N=99
	4	81,23 N=97	84,72 N=97
	8	77,89 N=98	84,28 N=96
	12	79,13 N=96	84,35 N=96
<b>Skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [mm Hg] – średnia</b>	0	152,32 N=101	153,01 N=100
	2	131,00 N=100	135,69 N=99
	4	127,18 N=97	134,46 N=97
	8	125,32 N=98	133,51 N=96
	12	125,09 N=96	132,95 N=96

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg.

W trakcie 12 tygodni badania zarówno w grupie pacjentów stosujących politerapię (kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg) jak i w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię amlodypiną obserwowano ciągły spadek zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej [2]. Ze względu na brak w publikacji danych dotyczących wartości odchylenia standardowego dla średniego ciśnienia krwi, nie było możliwe obliczenie średniej różnicy pomiędzy analizowanymi schematami leczenia oraz wnioskowanie o przewadze jednego z nich względem drugiego.

**Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia krwi.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=89	Grupa kontrolna N=84	RB* [95% CI]*	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi<sup>§</sup> - n*(%<sup>^</sup>)</b>	[1] <sup>#</sup>	8	45 (51)	37 (44)	1,15 [0,84; 1,58]	>0,05

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych; <sup>#</sup>populacja ITT; <sup>§</sup>-kontrola ciśnienia definiowana jako uzyskanie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej ≤90 mm Hg; RB- ang. *relative benefit*; korzyść względna.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1].

**Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie; populacja FAS (ang. *full analysis set*); analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*); dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101	Grupa kontrolna N=99	RB* [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie <sup>§</sup> -n*(% <sup>^</sup> )	75 (74,3)	40 (40,4)	1,84 [1,43; 2,42]	<0,05	3 [3; 5]

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; §-odpowiedź definiowana jako uzyskanie spadku skurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 20$  mm Hg oraz spadku rozkurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 10$  mm Hg lub osiągnięcie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg; RB- ang. *relative benefit*, korzyść względna; NNT – ang. *number needed to treat*.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2]. Parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) 3 chorym wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu; populacja FAS; analiza LOCF; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101	Grupa kontrolna N=99	RB* [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu <sup>§</sup> -n*(% <sup>^</sup> )	54 (53,5)	24 (24,2)	2,21 [1,51; 3,29]	<0,05	4 [3; 7]

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych; #populacja FAS; analiza LOCF; §- uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg, RB- ang. *relative benefit*, korzyść względna; NNT – ang. *number needed to treat*.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą szansą uzyskania redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu** (uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



mm Hg), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2]. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) 4 chorym wiąże się z uzyskaniem redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu u jednego pacjenta w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Dodatkowe punkty końcowe, dla których nie było możliwe przeprowadzenie analizy, ze względu na brak precyzyjnych danych w publikacji referencyjnej:

- nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie pulsu mierzonego w pozycji stojącej jak i siedzącej w trakcie 8 tygodni obserwacji pomiędzy politerapią (kandesartan 8 mg + amlodypina 5 mg) a monoterapią amlodypiną 5 mg [1].

### 5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań Farsang i wsp. 2001 [1] oraz Rakugi i wsp. 2012 [2] dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 8 i 12 tygodni. Przeprowadzenie metaanalizy wyników tych dwóch badań możliwe było tylko dla jednego punktu końcowego – wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu Farsang i wsp. 2001 [1] podano jedynie, że złożone schematy leczenia, w tym kandesartan w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę, były dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, jednak w każdej z grup pacjentów występował on u mniej niż 10% chorych. W żadnej z analizowanych grup pacjentów nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach testów laboratoryjnych [1].

**Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych - n(%)	[1]	8	1 (1,12 <sup>^</sup> ) N=89	1 (1,19 <sup>^</sup> ) N=84	RR= 0,94 [0,1; 8,96] Peto OR=0,94 [0,06; 15,22]	>0,05
	[2]	12	0 (0,0 <sup>^</sup> ) N=101	2 (2,0 <sup>^</sup> ) N=100	Peto OR= 0,13 [0,00; 2,14]	>0,05
	<b>Metaanaliza (Cochran Q= 0,96; df=1; p=0,328)</b>				Pooled OR=0,35	>0,05

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
					[0,05; 2,52]	

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; RR- ang. *relative risk*, ryzyko względne; Peto OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans obliczony przy użyciu metody Peto.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności badań ( $p = 0,328$ ).

**Tabela 9. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem częstości zdarzeń niepożądanych; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni, populacja bezpieczeństwa.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/ Peto OR* [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem, występujące u <math>\geq 3\%</math> pacjentów w grupie -n(%)</b>	45 (44,6)	49 (49,0)	0,91 [0,67; 1,22]	>0,05
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 3\%</math> pacjentów w grupie</b>				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	0	-	-
Biegunka	0	0	-	-
Ból zębów	0	0	-	-
Zaburzenia układu odpornościowego	0	0	-	-
Sezonowa alergia	0	0	-	-
Zakażenia i zarażenia	12 (11,9)	11 (11,0)	1,08 [0,51; 2,30]	>0,05
Zapalenie nosa i gardła	9 (8,9)	8 (8,0)	1,11 [0,46; 2,70]	>0,05
Nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych	9 (8,9)	13 (13,0)	0,69 [0,31; 1,50]	>0,05
Wzrost poziomu fosfokinazy keratynowej we krwi	3 (3,0)	5 (5,0)	0,59 [0,16; 2,19]	>0,05
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	0	0	-	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy we krwi	1 (1,0)	3 (3,0)	0,33 [0,05; 2,26]	>0,05
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej oraz tkanki łącznej	6 (5,9)	8 (8,0)	0,74 [0,28; 1,98]	>0,05
Bóle stawów	0	0	-	-
Ból pleców	2 (2,0)	5 (5,0)	0,40 [0,09; 1,73]	>0,05
Zaburzenia układu nerwowego	6 (5,9)	3 (3,0)	1,98 [0,56; 7,09]	>0,05

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/ Peto OR* [95% CI]*	Wartość p*
Zawroty głowy	3 (3,0)	0	Peto OR=7,46 [0,77; 72,59]	>0,05
Ból głowy	0	1 (1,0)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,75]	>0,05
Zaburzenia dróg oddechowych i w obrębie klatki piersiowej oraz śródpiersia	7 (6,9)	7 (7,0)	0,99 [0,37; 2,62]	>0,05
Infekcje górnego układu oddechowego	6 (5,9)	5 (5,0)	1,19 [0,40; 3,57]	>0,05

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; RR- ang. *relative risk*, ryzyko względne; Peto OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans obliczony przy użyciu metody Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

**Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/Peto OR* [95% CI]*	Wartość p*
Działania niepożądane związane z leczeniem ogółem, występujące u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie -n(%)	8 (7,9)	7 (7,0)	1,13 [0,44; 2,90]	>0,05
<b>Poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem występujące u <math>\geq 3\%</math> pacjentów w grupie – n(%)</b>				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	0	-	-
Biegunka	0	0	-	-
Ból zębów	0	0	-	-
Zaburzenia układu odpornościowego	0	0	-	-
Sezonowa alergia	0	0	-	-
Zakażenia i zarażenia	0	0	-	-
Zapalenie nosa i gardła	0	0	-	-
Nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych	4 (4,0)	4 (4,0)	0,99 [0,28; 3,53]	>0,05
Wzrost poziomu fosfokinazy keratynowej we krwi	2 (2,0)	2 (2,0)	0,99 [0,18; 5,53]	>0,05
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	0	0	-	-

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/Peto OR* [95% CI]*	Wartość p*
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy we krwi	0	0	-	-
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej oraz tkanki łącznej	0	0	-	-
Bóle stawów	0	0	-	-
Ból pleców	0	0	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	1 (1,0)	0	Peto OR=7,32 [0,15; 368,73]	>0,05
Zawroty głowy	1 (1,0)	0	Peto OR=7,32 [0,15; 368,73]	>0,05
Ból głowy	0	0	-	-
Zaburzenia dróg oddechowych i w obrębie klatki piersiowej oraz śródpiersia	0	0	-	-
Infekcje górnego układu oddechowego	0	0	-	-

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: amlodypina 5 mg; zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem w opinii badacza; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; RR- ang. *relative risk*, ryzyko względne; Peto OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans obliczony przy użyciu metody Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (5 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, związanych z zastosowanym leczeniem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

### 5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO KANDESARTANU PODAWANEGO W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań Farsang i wsp. 2001 [1] oraz Rakugi i wsp. 2012 [2] dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 8 i 12 tygodni. Przeprowadzenie metaanalizy wyników tych dwóch badań możliwe było tylko dla dwóch punktów końcowych – zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 11. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD/WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia ± SD [95% CI]	[1]#§	8	-12,07±10,49 [-9,30; -14,1] N=89	-11,63±10,29 [-8,72; -13,37] N=85	-0,44* [-3,53; 2,65]*	>0,05*
	[2]##	12	-16,2 ± 8,5 [-17,9; -14,5] N=101	-7,8 ± 8,2 [-9,4; -6,2] N=100	-8,4* [-10,71; -6,09]*	<0,0001^ <0,05*
<b>Metaanaliza (Cochran Q= 16,37; df=1; p=0,0001)</b>					-4,49* [-12,29; 3,31]*	=0,2593*
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg] – średnia ± SD [95% CI]	[1]#§	8	-20,78±10,46 [-16,28; -24,42] N=89	-15,12±10,26 [-11,48; -17,44] N=85	-5,66* [-8,74; -2,58]*	<0,05*
	[2]##	12	-26,8 ± 10,5 [-28,8; -24,7] N=101	-13,9 ± 11,2 [-16,1; -11,7] N=100	-12,9* [-15,9; -9,9]*	<0,0001^ <0,05*
<b>Metaanaliza (Cochran Q= 10,89; df=1; p=0,001)</b>					-9,29* [-16,38; -2,19]*	=0,0103*
Redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]	[1]#	8	Bd N=89	Bd N=85	0,8 [-2,3; 3,8]^	>0,20^
Redukcja skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]	[1]#	8	Bd N=89	Bd N=85	5,8 [1,0; 10,7]^	=0,019^
Redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]	[1]#	8	Bd N=89	Bd N=85	3,9 [0,5; 7,3]^	=0,023^
Redukcja skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej, względem wartości wyjściowych [mm Hg]	[1]#	8	Bd N=89	Bd N=85	6,8 [1,3; 12,4]^	0,016^

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych; #populacja ITT, analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*); średnia adjustowana; ##populacja FAS (ang. *full analysis set*); analiza LOCF; § wartości średniej oraz 95% CI odczytano z wykresów zamieszczonych w publikacji referencyjnej, za pomocą programu Engauge Digitizer 9.8, wartość SD obliczono na podstawie wartości średniej oraz przedziałów ufności; MD – ang. *meand difference*; średnia różnica; WMD – ang. *weighted mean difference*; średnia ważona różnic.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z:

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej** w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych –  $p = 0,001$ ).
- brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmniejszenia rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych –  $p = 0,0001$ ).

Ponadto, analiza wyników z pojedynczych badań wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- **redukcją skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],
- **redukcją skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji stojącej względem wartości wyjściowych** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1],

oraz z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1].

**Tabela 12. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem ciśnienia krwi; dane z referencji [2], populacja FAS (ang. *full analysis set*).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [mm Hg] – średnia</b>	0	95,30 N=101	96,63 N=100
	2	81,26 N=100	88,45 N=100
	4	81,23 N=97	89,86 N=95
	8	77,89 N=98	87,30 N=93
	12	79,13 N=96	89,18 N=93
<b>Skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [mm Hg] – średnia</b>	0	152,32 N=101	154,62 N=100
	2	131,00 N=100	142,38 N=100
	4	127,18 N=97	141,28 N=95
	8	125,32 N=98	141,22 N=93
	12	125,09	141,17

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna
		N=96	N=93

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

W trakcie 12 tygodni badania zarówno w grupie pacjentów stosujących politerapię (kandesartan 8 mg + amlodypina 5 mg) jak i w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię kandesartanem 8 mg obserwowano ciągły spadek zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej [2]. Ze względu na brak w publikacji danych dotyczących wartości odchylenia standardowego dla średniego ciśnienia krwi, nie było możliwe obliczenie średniej różnicy pomiędzy analizowanymi schematami leczenia oraz wnioskowanie o przewadze jednego z nich względem drugiego.

**Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia krwi; populacja ITT; dane z referencji [1]; okres obserwacji 8 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=89	Grupa kontrolna N=85	RB [95% CI]	Wartość p
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi<sup>§</sup>-n*(%^)</b>	45 (51)	37 (44)	1,16 [0,85; 1,6]	>0,05

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych; §-kontrola ciśnienia definiowana jako uzyskanie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej  $\leq 90$  mm Hg; RB- ang. *relative benefit*; korzyść względna.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1].

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie; populacja FAS (ang. *full analysis set*); dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101	Grupa kontrolna N=100	RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie<sup>§</sup>-n*(%^)</b>	75 (74,3)	27 (27,0)	2,75 [1,99; 3,92]	<b>&lt;0,05*</b>	3 [2; 3]

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; §-odpowiedź definiowana jako uzyskanie spadku skurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 20$  mm Hg oraz spadku rozkurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 10$  mm Hg lub osiągnięcie skurczowego ciśnienia krwi  $< 130$  mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi  $< 85$  mm Hg; analiza LOCF; RB- ang. *relative benefit*; korzyść względna; NNT – ang. *number needed to treat*.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2]. Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) 3 chorym wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

**Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu; populacja FAS (ang. *full analysis set*); dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101	Grupa kontrolna N=100	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Odsetek pacjentów którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu<sup>§-n*(%<sup>^</sup>)</sup></b>	54 (53,5)	18 (18,0)	2,97 [1,91; 4,72]	<b>&lt;0,05</b>	3 [3; 5]

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; §-uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi <130 mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi <85 mm Hg; analiza LOCF RB- ang. *relative benefit*; korzyść względna; NNT – ang. *number needed to treat*.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) **wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą szansą uzyskania redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu** (uzyskanie skurczowego ciśnienia krwi <130 mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi <85 mm Hg), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2]. Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) 3 chorym wiąże się z uzyskaniem redukcji ciśnienia krwi do zakładanego poziomu u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Dodatkowe punkty końcowe, dla których nie było możliwe przeprowadzenie analizy, ze względu na brak precyzyjnych danych w publikacji referencyjnej:

- nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie pulsu mierzonego w pozycji stojącej jak i siedzącej w trakcie 8 tygodni obserwacji pomiędzy politerapią (kandesartan 8 mg + amlodypina 5 mg), a monoterapią kandesartanem 8 mg [1].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



#### 5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANDESARTANU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO KANDESARTANU PODAWANEGO W MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań Farsang i wsp. 2001 [1] oraz Rakugi i wsp. 2012 [2] dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 8 i 12 tygodni. Przeprowadzenie metaanalizy wyników tych dwóch badań możliwe było tylko dla jednego punktu końcowego – wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ogólne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w badaniu Farsang i wsp. 2001 [1] przedstawiono w rozdziale 5.2.2.

**Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana	Grupa kontrolna	Peto OR [95% CI]	Wartość p
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych - n(%)	[1]	8	1 (1,12 <sup>^</sup> ) N=89	0 (0 <sup>^</sup> ) N=85	7,06 [0,14; 356,39]	>0,05
	[2]	12	0 (0,0 <sup>^</sup> ) N=101	2 (2,0 <sup>^</sup> ) N=100	0,13 [0,01; 2,14]	>0,05
	<b>Metaanaliza (Cochran Q= 2,63; df=1; p=0,105)</b>				Pooled OR=0,50 [0,05; 4,84]	>0,05

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; Peto OR – ang. *odds ratio*; iloraz szans obliczony metodą Peto.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności badań ( $p = 0,105$ ).

**Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem częstości zdarzeń niepożądanych; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni, populacja objęta analizą bezpieczeństwa.**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 N(%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem, występujące u ≥3% pacjentów w grupie -n(%)</b>	45 (44,6)	42 (42,0)	1,06 [0,77; 1,46]	>0,05
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥3% pacjentów w grupie</b>				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	0	-	-
Biegunka	0	0	-	-
Ból zębów	0	0	-	-
Zaburzenia układu odpornościowego	0	0	-	-
Sezonowa alergia	0	0	-	-
Zakażenia i zarażenia	12 (11,9)	13 (13,0)	0,91 [0,44; 1,88]	>0,05
Zapalenie nosa i gardła	9 (8,9)	8 (8,0)	1,11 [0,46; 2,7]	>0,05
Nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych	9 (8,9)	9 (9,0)	0,99 [0,42; 2,33]	>0,05
Wzrost poziomu fosfokinazy keratynowej we krwi	3 (3,0)	6 (6,0)	0,50 [0,14; 1,76]	>0,05
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	0	0	-	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy we krwi	1 (1,0)	0	Peto OR=7,32 [0,15; 368,73]	>0,05
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej oraz tkanki łącznej	6 (5,9)	9 (9,0)	0,66 [0,25; 1,72]	>0,05
Bóle stawów	0	0	-	-
Ból pleców	2 (2,0)	2 (2,0)	0,99 [0,18; 5,53]	>0,05
Zaburzenia układu nerwowego	6 (5,9)	6 (6,0)	0,99 [0,35; 2,83]	>0,05
Zawroty głowy	3 (3,0)	1 (1,0)	2,97 [0,43; 20,56]	>0,05
Ból głowy	0	5 (5,0)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,76]	<b>&lt;0,05*</b> <b>NNH=20</b> <b>[9; 82]</b>
Zaburzenia dróg oddechowych i w obrębie klatki piersiowej oraz śródpiersia	7 (6,9)	1 (1,0)	6,93 [1,14; 42,83]	<b>&lt;0,05*</b> <b>NNH=17</b> <b>[8; 151]</b>
Infekcje górnego układu oddechowego	6 (5,9)	1 (1,0)	5,94 [0,96; 37,26]	>0,05

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; RR – ang. *relative risk*; ryzyko względne; Peto OR – ang. *odds ratio*; iloraz szans obliczony metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2] – parametr NNT wyniósł 20 co oznacza, że

podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) 20 chorym wiąże się z niewystąpieniem bólu głowy u jednego pacjenta w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń dróg oddechowych oraz zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2] – parametr NNH wyniósł 17 co oznacza, że podawanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) zamiast monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) 17 chorym wiąże się z wystąpieniem zaburzeń dróg oddechowych oraz zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2],
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) z wyjątkiem ryzyka wystąpienia bólu głowy oraz zaburzeń dróg oddechowych i zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.**

Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem ogółem, występujące u <math>\geq 3\%</math> pacjentów w grupie -n(%)</b>	8 (7,9)	10 (10,0)	0,79 [0,33; 1,87]	>0,05
<b>Poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem występujące u <math>\geq 3\%</math> pacjentów w grupie</b>				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	0	-	-
Biegunka	0	0	-	-
Ból zębów	0	0	-	-
Zaburzenia układu odpornościowego	0	0	-	-
Sezonowa alergia	0	0	-	-
Zakażenia i zarażenia	0	1 (1,0)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,75]	>0,05
Zapalenie nosa i gardła	0	0	-	-
Nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych	4 (4,0)	4 (4,0)	0,99 [0,28; 3,53]	>0,05
Wzrost poziomu fosfokinazy keratynowej we krwi	2 (2,0)	3 (3,0)	0,66 [0,13; 3,24]	>0,05
Wzrost poziomu trój	0	0	-	-

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana N=101 n(%)	Grupa kontrolna N=100 n(%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>glicerydów we krwi</b>				
<b>Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy we krwi</b>	0	0	-	-
<b>Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej oraz tkanki łącznej</b>	0	0	-	-
<b>Bóle stawów</b>	0	0	-	-
<b>Ból pleców</b>	0	0	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	1 (1,0)	1 (1,0)	0,99 [0,10; 9,41]	>0,05
<b>Zawroty głowy</b>	1 (1,0)	0	Peto OR=7,32 [0,15; 368,73]	>0,05
<b>Ból głowy</b>	0	1 (1,0)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,75]	>0,05
<b>Zaburzenia dróg oddechowych i w obrębie klatki piersiowej oraz śródpiersia</b>	0	0	-	-
<b>Infekcje górnego układu oddechowego</b>	0	0	-	-

Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg; grupa kontrolna: kandesartan cyleksetylu 8 mg; zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem w opinii badacza; \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; RR – ang. *relative risk*; ryzyko względne; Peto OR – ang. *odds ratio*; iloraz szans obliczony metodą Peto.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, związanych z zastosowanym leczeniem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie) oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych analizowanych działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem (występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [2].

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZŁOŻONYCH W PORÓWNANIU DO PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W ODDZIELNYCH PREPARATACH (POLITERAPIA) W TERAPII PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*, FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono w niniejszym opracowaniu 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] uzupełnione o



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą opracowany przez Bangalore i wsp. 2007 [5] oparto na badaniach zidentyfikowanych po przeszukaniu bazy *Medline* w okresie od 1966 roku do listopada 2005 roku. W przeglądzie systematycznym Bangalore i wsp. 2007 [5] uwzględniono badania kliniczne i badania kohortowe opublikowane w języku angielskim, które dotyczyły porównania produktów leczniczych złożonych (FDC) względem takich samych produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) (lub produktów leczniczych tej samej klasy stosowanych w oddzielnych preparatach) w terapii skojarzonej (politerapii), które zawierały dane dotyczące następujących punktów końcowych: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*). Ostatecznie do przeglądu Bangalore i wsp. 2007 [5] włączono 7 badań, które przeprowadzono u pacjentów z cukrzycą, gruźlicą, HIV lub nadciśnieniem tętniczym. W ramach badania Bangalore i wsp. 2007 [5] przeprowadzono m.in. metaanalizę badań kohortowych dotyczących tylko pacjentów cierpiących na nadciśnienie, w związku z tym w niniejszej analizie z badań zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu systematycznego Bangalore i wsp. 2007 [5] uwzględniono tylko badania przeprowadzone w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym - Taylor i wsp. 2003 oraz Dezii i wsp. 2000 (nie uwzględniono nieopublikowanych danych pozyskanych przez autorów przeglądu od firmy Novartis).

Przegląd systematyczny z metaanalizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [6] oparto na badaniach zidentyfikowanych po przeszukaniu: bazy *PubMed* w okresie od 1966 roku do lutego 2008 roku, bazy *Web of Science* w okresie od 1970 roku do kwietnia 2008 roku i bazy *Cochrane Controlled Trial Registry* w okresie od 1800 roku do kwietnia 2008 roku. W przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] uwzględniono badania kliniczne i badania kohortowe opublikowane w języku angielskim, które dotyczyły porównania produktów leczniczych złożonych (FDC) względem takich samych produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w takich samych dawkach (lub produktów leczniczych tej samej klasy stosowanych w oddzielnych preparatach) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i które zawierały dane dotyczące następujących punktów końcowych: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*), skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa.

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] uwzględniono 14 badań: 5 badań randomizowanych (1 badanie w układzie równoległym - Mancia i Omboni 2004 i 4 badania w układzie naprzemiennym - Solomon i Dawes 1980, Nissinen i Tuomllehto 1980, Asplund i wsp. 1984, Olvera i wsp. 1991), 2 z tych badań były podwójnie zamaskowane, pozostałe były otwarte, 4 badania

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



nierandomizowane w układzie naprzemiennym - Bengtsson i wsp. 1979, Ebbutt i Elsdon-Dew 1979, Forrest 1980, Schweizer i wsp. 2007; 5 badań retrospektywnych kohortowych - Dezii 2000, Taylor i Shohelber 2003 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądzie Bangalore i wsp. 2007 [5]), Gerbino i Shohelber 2007, Jackson i wsp. 2006, Dickson i Plauschinat 2008a (badanie Dezii 2000 zawierało dane dla 2 różnych schematów leczenia FDC vs FEC, dlatego przedstawiono je oddzielnie).

Przegląd systematyczny z metaanalizą opracowany przez Sherill i wsp. 2011 [7] oparto na badaniach zidentyfikowanych po przeszukaniu baz: *PubMed*, *EMBASE*, *The Cochrane Library* oraz *EconLit*, nie stosując żadnych ograniczeń czasowych. W przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] uwzględniono badania kliniczne, badania obserwacyjne opublikowane w języku angielskim, które dotyczyły porównania produktów leczniczych złożonych (FDC) względem takich samych produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC), w takich samych dawkach w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i które zawierały dane dotyczące jedynie punktów końcowych odnoszących się do stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) oraz efektywności kosztowej.

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] uwzględniono 15 badań: 1 badanie randomizowane w układzie naprzemiennym – Asplund i wsp. 1984 (uwzględnione też w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]), 1 badanie nierandomizowane w układzie naprzemiennym – Schweizer i wsp. 2007 (uwzględnione też w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]), 13 badań retrospektywnych kohortowych: Brixner i wsp. 2008 (badanie stanowiące publikację pełnotekstową do uwzględnionego w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6] abstraktu Jackson i wsp. 2006); Dezii 2000, Taylor i Shohelber 2003 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądach Bangalore i wsp. 2007 [5] i Gupta i wsp. 2010 [6]), Dickson i Plauschinat 2008a, Gerbino i Shohelber 2007 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądzie Gupta i wsp. 2010 [6]); Dickson i Plauschinat 2008b (Badanie Dickson i Plauschinat 2008b zawiera dane uzyskane w populacji pacjentów w wieku 18-99 lat, natomiast badanie Dickson i wsp. 2008a uwzględnione w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] zawiera dane uzyskane w populacji osób starszych w wieku 65-99 lat), Jackson i wsp. 2008, Hess i wsp. 2008, Shaya i wsp. 2009, Yang i wsp. 2010, Baron i wsp. 2008, Hasford i wsp. 2007, Malesker i wsp. 2007. W niniejszej analizie nie uwzględniono 4 badań włączonych do przeglądu systematycznego Sherill i wsp. 2011 [7]: Baron i wsp. 2008 i Malesker i wsp. 2007 ponieważ dotyczyły jedynie efektywności kosztowej, badania Hasford i wsp. 2007, ponieważ w ramach tego badania porównywano produkt złożony zawierający leki z innej klasy niż leki stosowane w politerapii oraz badania Jackson i wsp. 2008, ponieważ w badaniu tym porównywano zastosowanie produktu złożonego walsartan + hydrochlorotiazyd (HCTZ) w skojarzeniu z amlodypiną względem terapii z zastosowaniem tych 3 leków w oddzielnych preparatach.

W celu aktualizacji zidentyfikowanych przeglądów systematycznych w niniejszej analizie przeprowadzono ponowne przeszukanie medycznych baz danych. W związku z tym, że w najwcześniej opublikowanym przeglądzie systematycznym Bangalore i wsp. 2007 [5] poszukiwano badań bez względu na jednostkę chorobową, a w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] nie przedstawiono precyzyjnych informacji dotyczących strategii wyszukiwania, a wyszukiwanie zawężono jedynie do badań dotyczących stosowania się do zaleceń leczenia lub wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych w oparciu o słowa kluczowe wykorzystane w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6]. Strategię wyszukiwania opracowaną przez Gupta i wsp. 2010 [6] wykorzystano do odnalezienia nowych badań, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach tego przeglądu systematycznego i przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.1.).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dodatkowo 12 nowych publikacji: 10 badań retrospektywnych kohortowych – Zeng i wsp. 2010 [8], Ferrario i wsp. 2013 [9], Bronsert i wsp. 2013 [10], Gadzhanov i wsp. 2016 [12], Hsu i wsp. 2015 [13], Levi i wsp. 2016 [14], Simonyi i wsp. 2016 [16], Tung i wsp. 2015 [17], Wang i wsp. 2013 [18], Lauffenburger i wsp. 2017 [19] oraz 2 badania nonRCT – Saito i wsp. 2016 [15], Erdoğan i wsp. 2016 [11].

Dane, wykorzystane do przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy metaanaliz, zostały wyekstrahowane z odnalezionych przeglądów systematycznych Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] oraz z nowych badań zidentyfikowanych po przeprowadzonej aktualizacji przeszukania medycznych baz danych [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].

Stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) zdefiniowano jako liczbę przyjętych tabletek lub współczynnik przyjmowania leku (ang. *Medicine Possession Ratio*; MPR) oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept w przeglądach systematycznych Gupta i wsp. 2010 [6], Bangalore i wsp. 2007 [5] (w badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z nadciśnieniem), Sherill i wsp. [7] oraz w badaniach Hsu i wsp. 2015 [13], Wang i wsp. 2013 [18].

W badaniu Erdoğan i wsp. 2016 [11] stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *adherence*) zdefiniowano jako liczbę przyjętych tabletek, jednak nie przedstawiono precyzyjnych danych dla analizowanych grup, w związku z tym nie było możliwości wykorzystania wyników tego badania w

ramach metaanalizy w zakresie tego punktu końcowego. Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił również wykorzystanie danych z badania Asplund i wsp. 1984 (zidentyfikowanego w przeglądach systematycznych Gupta i wsp. 2010 [6] i Sherill i wsp. [7]) w zakresie stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *adherence*).

Wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) określono w oparciu o okres do wznowienia recepty w przeglądach systematycznych Gupta i wsp. 2010 [6], Bangalore i wsp. 2007 [5] (z wyjątkiem danych pochodzących od firmy Novartis, w których wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia określono jako % pacjentów przyjmujących ten sam lek w 1 roku terapii względem kolejnego roku leczenia, w związku z tym w niniejszej analizie w zakresie analizy tego punktu końcowego, ze względu na odmienną definicję oraz brak opublikowanych danych dotyczących tego źródła, nie wykorzystano danych pochodzących od firmy Novartis), Sherill i wsp. [7] oraz w badaniu Lauffenburger i wsp. 2017 [19].

W badaniach Zeng i wsp. 2010 [8], Ferrario i wsp. 2013 [9], Levi i wsp. 2016 [14], Tung i wsp. 2015 [17], Saito i wsp. 2016 [15], Lauffenburger i wsp. 2017 [19] stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *adherence*) zdefiniowano jako iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów (ang. *Proportion of Days Covered*; PDC) i liczby dni okresu obserwacji. W badaniach Zeng i wsp. 2010 [8], Ferrario i wsp. 2013 [9], Simonyi i wsp. 2016 [16], Tung i wsp. 2015 [17] wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) określono jako czas trwania leczenia do chwili jego przerwania (w badaniu Simonyi i wsp. 2016 [16] przedstawiono również wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia jako % pacjentów, którzy nie przegrali leczenia w ciągu 1 roku obserwacji). W badaniach Gadzhanov i wsp. 2016 [12], Hsu i wsp. 2015 [13] wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) określono jako % pacjentów wciąż stosujących leczenie w danym okresie obserwacji. W badaniu Saito i wsp. 2016 [15] określano brak stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *non-persistence*) definiowany jako odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali leku na końcu okresu obserwacji, w związku z czym, ze względu na sposób przedstawienia wyników, dane dotyczące stosowania się do zaleceń leczenia nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań uwzględnionych w przeglądach systematycznych: Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6], Sherill i wsp. 2011 [7] oraz nowych zidentyfikowanych badań [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19]. Jakość badań klinicznych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [6] została oceniona przez Autorów tego przeglądu na podstawie skali *Newcastle-Ottawa scale* w przypadku badań kohortowych oraz na podstawie *Delphi list* w przypadku badań klinicznych; badania zakwalifikowano do jednej z 4 grup jakościowych: niska, dobra, dość dobra, bardzo dobra. Natomiast ocena wiarygodności pozostałych badań uwzględnionych w niniejszej analizie została przeprowadzona

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

---



przez Autorów tego opracowania zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* – w przypadku badań z randomizacją oraz w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) – w przypadku nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 19. Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądach systematycznych Bangalore i wsp. 2007 [5] i/lub Gupta i wsp. 2010 [6] i/lub Sherill i wsp. [7].**

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
[5], [6], [7] Dezii 2000	Retrospektywne, kohortowe	lizynopryl + HCTZ	lizynopryl, diuretyk	1644/624 (2268)	1 rok	b.d.	b.d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	dobra <sup>§</sup>
[5], [6], [7] Dezii 2000	Retrospektywne, kohortowe	maleinian enalaprylu + HCTZ	maleinian enalaprylu, diuretyk	969/705 (1674)	1 rok	b.d.	b.d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	dobra <sup>§</sup>
[5], [6], [7] Taylor i Shohelber 2003	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2754/2978 (5732)	2 lata	50/ 50*	53 [18; 64]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	dobra <sup>§</sup>
[6] Solomon i Dawes 1980	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym	bendrofluazyd 2,5 mg + propranolol 80,0 mg	bendrofluazyd 2,5 mg, propranolol 80,0 mg	14/14 (20)	14 tygodni	50/ 50*	44 [28; 63]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	dobra <sup>§</sup>
[6] Nissinen i Tuomillehto 1980	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym	atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg	atenolol 100 mg, chlortalidon 25 mg	23/23 (23)	16 tygodni	62,2/ 34,8*	47,9 [31,0; 62,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dobra <sup>§</sup>
[6], [7] Asplund i wsp. 1984	RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodowe	pindolol 10 mg + klopamid 5 mg	pindolol 10 mg, klopamid 5 mg	80/80 (160)	8 miesięcy	61,2/ 38,8*	51	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	dość dobra <sup>§</sup>
[6] Olvera i wsp. 1991	RCT, w układzie naprzemiennym	lizynopryl 20,0 mg + tiazyd 12,5 mg	lizynopryl 20,0 mg, tiazyd 12,5 mg	14/14 (29)	14 tygodni	b.d.	[30; 70]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dość dobra <sup>§</sup>
[6] Mancia i Omboni 2004	RCT, w układzie równoległym, wielośrodowe	kandesartan cyleksetylu 16,0 mg + HCTZ 12,5 mg	kandesartan cyleksetylu 16,0 mg, HCTZ 12,5 mg	195/203 (409)	12 tygodni	64/ 36*	55,5 [26,0; 79,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (rozkurczowe <90 mm Hg i/lub skurczowe <140 mm Hg)	dobra <sup>§</sup>
[6]	Non-RCT, w układzie	okspreolol 80 mg +	diuretyk, β-bloker	28/28 (34)	16 tygodni	53,6/ 46,4*	56,3	zmiana ciśnienia	dość

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
<b>Bengtsson i wsp. 1979</b>	naprzemiennym	chlortalidon 10 mg					[33,0; 79,0]	tętniczego krwi	dobra <sup>§</sup>
<b>[6] Ebbutt i Elsdon-Dew 1979</b>	Non-RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe	okspreolol 160 mg + cyklopentiazyd 0,25 mg	okspreolol, cyklopentiazyd	30/30 (47)	12 miesięcy	36,7/ 63,3*	59	ciśnienie tętnicze krwi <160/95 mm Hg	dość dobra <sup>§</sup>
<b>[6] Forrest 1980</b>	Non-RCT, w układzie naprzemiennym	chlorowodorek okspreololu 160,0 mg + cyklopentiazide 0,25 mg	diuretyk, β-bloker	1050/1050 (1117)	8 tygodni	34,7/ 65,3*	56,5	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dość dobra <sup>§</sup>
<b>[6], [7] Schweizer i wsp. 2007</b>	Non-RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe	walsartan 160 mg + HCTZ 25 mg	kandesartan 32 mg, HCTZ 25 mg	138/197 (197)	6 miesięcy	47,6/ 52,4*	58,15 [22,0; 79,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	dość dobra <sup>§</sup>
<b>[6], [7] Gerbino i Shohelber 2007</b>	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2839/3367 (6206)	1 rok	b.d.	b.d.	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> )	bardzo dobra <sup>§</sup>
<b>[6] Jackson i wsp. 2006</b>	Retrospektywne, kohortowe	walsartan + HCTZ	walsartan, HCTZ	8150/561 (8711)	1 rok	b.d.	>18	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	dobra <sup>§</sup>
<b>[6] Dickson i Plauschinit 2008a</b>	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2336/3368 (5704)	5 lat	17,4/ 82,6*	76	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	dobra <sup>§</sup>
<b>[7] Brixner i wsp. 2008</b>	Retrospektywne, kohortowe	walsartan + HCTZ	walsartan, HCTZ	8150/561 (8711), wyniki dla: 1628/561 (2189)	1 rok	47,3/ 52,7	≥18	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
<b>[7] Dickson i Plauschinit 2008b</b>	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	3363/713 (4076)	1 rok	25,3*/ 74,7	62,2 [18; 99]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
<b>[7] Hess i wsp. 2008</b>	Retrospektywne, kohortowe	ARB + HCTZ, ACEI + HCTZ,	ARB, HCTZ; ACEI, HCTZ;	7224/7225 (14449)	1 rok	43,1*/ 56,9*	62,06-62,86	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	Ocena w skali NOS: średnia

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
		ACEI + CCB	ACEI, CCB					<i>compliance</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	NOS: średnia
[7] Shaya i wsp. 2009	Retrospektywne, kohortowe	ACEI + HCTZ, ACEI + CCB	ACEI, HCTZ; ACEI, CCB	202/366 (568)	1 rok	36,27*/63,73	≥18	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
[7] Yang i wsp. 2010	Retrospektywne, kohortowe	ARB + CCB, ARB + HCTZ, ACEI + HCTZ	ARB, CCB; ARB, HCTZ; ACEI, HCTZ	382476/197375 (579851)	6 miesięcy	46,4*/53,6*	56,8-63,1 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia

HCTZ – hydrochlorotiazyd, ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, DHP CCB (ang. *Dihydropyridine Calcium Channel Blocker*) – blokery (antagoniści) kanałów wapniowych pochodne dihydropirydyny. \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych, HCTZ – hydrochlorotiazyd, ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, DHP CCB (ang. *Dihydropyridine Calcium Channel Blocker*) – bloker (antagonista) kanałów wapniowych pochodne dihydropirydyny, ARB (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*) – bloker (antagonista) receptora angiotensyny. \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ grupy leczonowej amlodypiną + benazeprylem nie uwzględniono, ponieważ benazepryl należy do innej klasy leków. ^^ uwzględniono tylko porównanie między grupą FDC i grupą FEC; \$-jakość badań oceniona przez Gupta i wsp. na podstawie ang. *Newcastle-Ottawa scale* w przypadku badań kohortowych oraz na podstawie ang. *Delphi list* w przypadku badań klinicznych; badania zakwalifikowano do jednej z 4 grup jakościowych: niska, dobra, dość dobra, bardzo dobra.

**Tabela 20. Charakterystyka nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017.**

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
[8] Zeng i wsp. 2010	Retrospektywne, kohortowe	ARB + CCB	ARB, CCB	2213/2312 (4525)	13 miesięcy	39,4-52,7*/47,3-60,6	60,12-67,39 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
[9] Ferrao i wsp. 2013^	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina + olmesartan	amlodypina, ARB	4864/7748 (12612)	12 miesięcy	54,4*/45,6*	53,8-60,7 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
								<i>persistence</i> ), ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	
[10] Bronsert i wsp. 2013^^	Retrospektywne, kohortowe	ACEI + tiazyd, ARB + tiazyd, ACEI + CCB, ACEI + β-bloker, β-bloker + tiazyd, CCB + tiazyd, ARB + CCB, β-bloker + CCB, ARB + β-bloker, ACEI + ARB	ACEI, tiazyd; ARB, tiazyd; ACEI, CCB; ACEI, β-bloker; β-bloker, tiazyd; CCB, tiazyd; ARB, CCB; β-bloker, CCB; ARB, β-bloker; ACEI, ARB	795/712 (1507)	6 miesięcy	45,5*/54,5*	52,9-61,9	zmiana ciśnienia tętniczego krwi	Ocena w skali NOS: wysoka
[11] Erdoğan i wsp. 2016^^	nonRCT (brak precyzyjnych informacji o typie badania)	Walsartan + amlodypina	Walsartan, amlodypina	48/47 (95)	8 tygodni	55,8*/44,2*	52,6-53,6	Średnie 24-h ciśnienie krwi, zmiana ciśnienia krwi, średnie dzienne ciśnienie krwi, średnie nocne ciśnienie krwi, różnica ciśnienia krwi w trakcie dnia i nocy, zmiana ciśnienia krwi pomiędzy dniem a nocą, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), zdarzenia niepożądane	Ocena w skali NOS: średnia
[12] Gadzhanov i wsp. 2016 ^^	Retrospektywne, kohortowe	ACEI + inny lek przeciwcisnieniowy; ARB + inny lek przeciwcisnieniowy (nie sprecyzowano dokładnie)	ACEI, inny lek przeciwcisnieniowy; ARB, inny lek przeciwcisnieniowy	11748*/13758* (25506*)	4 lata	b. d.	b. d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
[13] Hsu i wsp. 2015	Retrospektywne, kohortowe	ARB + diuretyki tiazydowe	ARB, diuretyki tiazydowe	5725/1623 (7348*)	2 lata	55,6*/44,4	55,0-55,9	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
[14] Levi i wsp. 2016	Retrospektywne kohortowe	olmesartan + amlodypina	Olmesartan, amlodypina	4 522/2 090	6 miesięcy	48,2*/51,8*	66,6-68,1	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> )	Ocena w skali

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
				(6612*)					NOS: średnia
<b>[16] Simonyi i wsp. 2016 - abstrakt konferencyjny</b>	Retrospektywne kohortowe	Perindopryl + amlodypina	Perindopryl, amlodypina	19 365/ 87 755 (107120*)	12 miesięcy	b.d.	b.d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
<b>[17] Tung i wsp. 2015</b>	Retrospektywne kohortowe	Amlodypina + valsartan	ARB, CCB	3301/ 13204 (16505*)	15,2 miesięcy	52,0*/48,0*	60,3-60,37	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> ), stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> )	Ocena w skali NOS: wysoka
<b>[15] Saito i wsp. 2016</b>	Propsektywne kohortowe	Azelnidipina + olmesartan	CCB and RAS inhibitor	1353/2878 (4231*)	12 tygodni	48,1*/51,9*	67,6-69,2	Brak wytrwałości do stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>non-persistence</i> ), stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> ), ciśnienie krwi, puls	Ocena w skali NOS: średnia
<b>[18] Wang i wsp. 2013</b>	Retrospektywne, kohortowe	ACE lub ARB + diuretyk tiazydowy	ACE lub ARB; diuretyk tiazydowy	831/2597	12 miesięcy	42,4/ 57,6	65,8	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia
<b>[19] Lauffenburger i wsp. 2017</b>	Retrospektywne, kohortowe	Leki przeciwcisnieniowe (nie sprecyzowano)	Leki przeciwcisnieniowe (nie sprecyzowano)	78958/ 22 256 (101214)	12 miesięcy	51,5/ 48,5	49,3-52,5	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> ), stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i> )	Ocena w skali NOS: średnia

HCTZ – hydrochlorotiazyd, ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, DHP CCB (ang. *Dihydropyridine Calcium Channel Blocker*) – bloker (antagonista) kanałów wapniowych pochodne dihydropirydyny, ARB (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*) – bloker (antagonista) receptora angiotensyny; RAS (ang. *rennin angiotensin system inhibitor*) – inhibitor układu renina-angiotensyna. \* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ grupy lecznej amlodypiną + benazeprylem nie uwzględniono, ponieważ benazepryl należy do innej klasy leków. ^^ uwzględniono tylko porównanie między grupą FDC i grupą FEC.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) definiowane jako średnia wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku – ang. *Medicine Possession Ratio*; oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept) lub PDC (ang. *Proportion of Days Covered*; iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji).**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia ±SD (N)	Grupa kontrolna FEC Średnia ±SD (N)	MD [95% CI]	Wartość p
Ferrario i wsp. 2013	[9]	63,0 ± 34,0 N=4864	34,0 ± 34,0 N=7748	29,0 [27,8; 30,2]*	<0,05*
Gerbino i wsp. 2004	[7]	87,9 ± 35,42 N=2839	69,2 ± 35,42 N=3367	18,7 [16,93; 20,47]^	<0,05**
Dickson i wsp. 2008a	[7]	63,4 ± 29,4 N=2336	49,0 ± 23,4 N=3368	14,4 [12,97; 15,83]^	<0,05**
Dickson i wsp. 2008b	[7]	58,6 ± 35,42 N=3363	48,1 ± 35,42 N=713	10,5 [7,64; 13,36]^	<0,05**
Brixner i wsp. 2008 <sup>s</sup>	[7], [20]	64,2 ± 58,7* N=1628	57,6 ± 30,2* N=561	6,6 [2,81; 10,39]^	<0,05**
Hess i wsp. 2008	[7], [22]	76,9 ± 35,42 N=7224	54,4 ± 35,42 N=7225	22,5 [21,34; 23,66]^	<0,05**
Yang i wsp. 2010	[24]	72,8 ± b.d. N=382476	61,3 ± b.d. N=197375	11,6 [11,4; 11,7]^	<0,05**
Taylor i wsp. 2003	[7]	80,8 ± 35,42 N=2754	73,8 ± 35,42 N=2978	7,00 [5,16; 8,84]^	<0,05**
Hsu i wsp. 2015 <sup>&amp;</sup>	[13]	49,88 ± 35,25 N=5725	43,21 ± 33,48 N=1623	6,67 [4,75; 8,59]*	<0,05**
Tung i wsp. 2015	[17]	80,35 ± 21,90 N=3301	72,57 ± 25,95 N=13204	7,78 [6,82; 8,74]*	<0,05**
Saito i wsp. 2016 <sup>&amp;&amp;</sup>	[15]	71,0±33,1 N=315	62,1±36,2 N=665	8,9 [5,66; 12,14]*	<0,05**
Wang i wsp. 2013	[18]	68,8 ± 31,9 N=896	41,9 ± 32,7 N=896	26,9 [23,91; 29,89]*	<0,05**
<b>Meta-analiza badań kohortowych, I<sup>2</sup>=99,2 %, p&lt;0,0001 (random)*</b>				<b>14,26 [10,41; 18,1]*</b>	<b>&lt;0,0001*</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. &-podano wartości dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 2 lata; &&- podano wartości dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy; ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych; \$wartości SD oszacowane przez Autorów przeglądu systematycznego Sherill i wsp. [7].

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań retrospektywnych kohortowych wykazała, **istotnie statystycznie** (p<0,001) **lepiej stosowanie się do zaleceń lekarza** przez pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) (ang. *compliance/ adherence*) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z MPR $\geq$ 0,8 lub PDC $\geq$ 0,8.**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Schweizer i wsp. 2007	[7]	138/138 (100)	183/197 (92,9)	21,89 [2,44; $\infty$ ]	<0,05**
<b>Badania retrospektywne kohortowe</b>					
Brixner i wsp. 2008	[20]	1011*/1628 (62,1)	297*/561 (53,0)	1,46 [1,19; 1,78]*	<0,05**
Shaya i wsp. 2009	[23]	62/202 (30,69)	79/366 (21,58)	1,61 [1,07; 2,42]*	<0,05**
Zeng i wsp. 2010	[8]	1040*/2213 (47)	763*/2312 (33)	1,80 [1,59; 2,03]*	<0,05**
Ferrario i wsp. 2013	[9]	2146/4864 (44,12)	1513/7748 (19,53)	3,25 [3,00; 3,52]*	<0,05**
Hsu i wsp. 2015 <sup>&amp;</sup>	[13]	1747/5725 (30,5)	371/1623 (22,9)	1,48 [1,30; 1,69]*	<0,05**
Levi i wsp. 2016	[14]	1684/3057 (55,1)	291/1833 (15,9)	6,50 [5,62; 7,53]*	<0,05**
Tung i wsp. 2015	[17]	2193/3301 (66,4*)	6369/13204 (48,2*)	2,12 [1,96; 2,30]*	<0,05**
Saito i wsp. 2016 <sup>&amp;&amp;</sup>	[15]	183*/315 (58,1)	309*/665 (46,5)	1,60 [1,21; 2,11]*	<0,05**
Lauffenburger i wsp. 2017	[19]	40505/78958 (51,3)	14250/22266 (64)	0,59 [0,57; 0,61]*	<0,05**
<b>Meta-analiza badań kohortowych, I<sup>2</sup>=99,7%, p&lt;0,001 (random)*</b>				<b>1,86 [0,99; 3,51]</b>	=0,055
<b>Meta-analiza (ogółem), I<sup>2</sup>=99,7%, p&lt;0,0001 (random)*</b>				<b>2,02 [1,08; 3,78]*</b>	=0,0273*
<b>Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia</b>					
<b>Meta-analiza badań kohortowych, p&lt;0,001 (random)*</b>		49% [43%; 56%]	36% [23%; 50%]	-	-
<b>Meta-analiza (ogółem), p&lt;0,001 (random)*</b>		56% [49; 63%]	42% [29%; 56%]	-	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR; &-podano wartości dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 2 lata; &&- podano wartości dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy; ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych (1 badanie prospektywne nonRCT i 9 badań retrospektywnych kohortowych) wykazała, że **istotnie statystycznie** (p<0,001) **większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) stosował się do zaleceń leczenia** (ang. *compliance/ adherence*) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Natomiast, **nie wykazano istotnych statystycznie** (p>0,05) **różnic** w odniesieniu do stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) między pacjentami przyjmującymi złożone produkty lecznicze (FDC) i chorymi otrzymującymi produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, gdy metaanaliza objęła jedynie badania retrospektywne kohortowe.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 23. Stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) definiowane jako średnia wartość MPR w zależności od wytrwałości pacjentów w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*)**

Badania	Referencja	Pacjenci wytrwale stosujący się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistent patient</i> ) – średnia	Pacjenci nie stosujący się do zaleceń leczenia (ang. <i>non-persistent patient</i> ) – średnia	Wartość p
<b>Brixner i wsp. 2008</b>	[20]	83,1%	38,8%	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>

<sup>^</sup>dane podane w publikacji referencyjnej

Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci charakteryzujący się wytrwałością w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) osiągnęli **istotnie statystycznie (p<0,001) wyższą średnią wartość MPR** (iloraz liczby dni, w których lek był przyjmowany i liczby wszystkich dni okresu obserwacji) niż pacjenci nie przestrzegający zaleceń (ang. *non-persistent*).

**Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*).**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p	
<b>Dezii 2000</b>	[7]	1129/1644 (19,5*)	361/624 (51,4*)	1,60 [1,32; 1,93]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Dezii 2000</b>	[7]	678/969 (97,4*)	405/705 (57,4*)	1,73 [1,41; 2,11]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Brixner i wsp. 2008</b>	[7], [20]	879*/1628 (54)	107*/561 (19)	4,98 [3,93; 6,34]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Hess i wsp. 2008</b>	[7], [22]	4212*/7224 (58,3)	1077*/7225 (14,9)	7,98 [7,36; 8,65]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Yang i wsp. 2010</b>	[24]	226808*/382476 (59,3 <sup>&amp;</sup> )	80332*/197375 (47,3 <sup>&amp;</sup> )	2,12 [2,10; 2,15]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Gadzhanov i wsp. 2016<sup>§</sup></b>	[12]	produkt złożony zawierający ACEI	831*/4375 (19)	1112*/11 116 (10)	2,11 [1,91; 2,33]*	<b>&lt;0,05*</b>
		produkt złożony zawierający ARB	1854*/7415 (25)	364*/2600 (14)	2,05 [1,81; 2,32]*	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Hsu i wsp. 2015</b>	[13]	1494* /5725 (26,1)	316* /1623 (19,5)	1,46 [1,27; 1,68]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Lauffenburger i wsp. 2017</b>	[19]	40426*/78 958 (51,2)	13961* /22 266 (62,7)	0,62 [0,61; 0,64]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Simonyi i wsp. 2016</b>	[16]	35102*/87755 (40)	5229*/19365 (27)	1,80 [1,74; 1,87]*	<b>&lt;0,05*</b>	
<b>Meta-analiza badań kohortowych, I<sup>2</sup>=99,9%, p&lt;0,0001 (random)*</b>				2,09 [1,38; 3,17]*	<b>&lt;0,05*</b>	

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. <sup>^</sup> wartości podane w publikacjach referencyjnych; <sup>§</sup>-wytrwałość stosowanie się do zaleceń w odniesieniu do pierwszego produktu złożonego który został zastosowany; ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*) – bloker (antagonista) receptora angiotensyny; &-obliczone na podstawie dostępnych danych z zakresu wskaźnika przerwania leczenia (ang. *discontinuation rate*).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Metaanaliza przeprowadzona na podstawie retrospektywnych badań kohortowych wykazała, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do zastosowania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*).**

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) definiowana jako średni czas trwania leczenia.

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia $\pm$ SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia $\pm$ SD [N]	MD/ HR [95% CI]	Wartość p
Zeng i wsp. 2010	[8]	215,56 [2213]	174,48 [2312]	HR=0,66 [0,63; 0,70]^	<0,001^
Ferrario i wsp. 2013	[9]	339,76 $\pm$ 224,08 [4864]	233,72 $\pm$ 238,56 [7748]	MD=106,04 [90,90; 121,18]*	<0,001^
Tung i wsp. 2015	[17]	265,75 $\pm$ 130,89 [3301]	224,67 $\pm$ 142,60 [13 204]	HR=0,69 [0,66; 0,73]^	<0,001^

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Analiza wyników retrospektywnych badań kohortowych wykazała, że pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) cechowała **istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większa wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*),** mierzona jako średni czas trwania terapii, w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia zmiana $\pm$ SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia zmiana $\pm$ SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Forrest 1980	[6]	b.d.	b.d.	-12,0 [-13,8; -10,2]^	<0,05**
Bengtsson i wsp. 1979	[6]	b.d.	b.d.	-2,0 [-14,9; 10,9]^	>0,05**
Ebbutt i wsp. 1979	[6]	b.d.	b.d.	-10,0 [-20,6; 0,6]^	>0,05**
Schweizer i wsp. 2007	[6]	b.d.	b.d.	0,2 [-2,7; 3,1]^	>0,05**
<b>Meta-analiza badań non-RCT, <math>I^2=94,0\%</math>, <math>p &lt; 0,0001</math> (random)^</b>				-6,09 [-14,75; 2,57]	>0,05*
Nissinen i wsp. 1980	[6]	b.d.	b.d.	-0,4 [-5,9; 5,1]^	>0,05**
Asplund i wsp. 1984	[6]	b.d.	b.d.	1,7 [-2,4; 5,8]^	>0,05**
Solomon i wsp. 1980	[6]	b.d.	b.d.	1,9 [-13,7; 17,5]^	>0,05**
Olvera i wsp. 1991	[6]	b.d.	b.d.	2,0 [-13,7; 17,7]^	>0,05**
Mancia i wsp. 2004	[6]	b.d.	b.d.	-14,7 [-22,8; -6,6]^	<0,05**
<b>Meta-analiza badań RCT, <math>I^2=69,2\%</math>, <math>p &lt; 0,0114</math> (random)^</b>				-2,37 [-8,74; 4,01]	>0,05**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
<b>Meta-analiza (ogółem prospektywne) I<sup>2</sup>=90,4%, p=0,001 (random)^</b>				-4,15 [-9,82; 1,53]	>0,05**
<b>Bronsert i wsp. 2013 (retrospektywne kohortowe)</b>	[10]	-17,3 ± 11,6 [795]***	-12,0 ± 11,5 [712]***	-5,3 [-6,5; -4,1]*	<b>&lt;0,05*</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru MD; \*\*\* wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adiustacją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [10]. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. W metaanalizie nie wykorzystano danych z badania Erdoğan i wsp. 2016 [11] i badania Saito i wsp. 2016 [15], ponieważ w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących zmiany ciśnienia krwi; b.d.-brak danych.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i nonRCT) wykazała **brak istotnych statystycznie** ( $p > 0,05$ ) **różnic** między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej **w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**. Podobne wyniki uzyskano, gdy oddzielnie analizowano wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiąże się z większą redukcją skurczowego ciśnienia krwi (MD=-4,15 mm Hg; 95% CI: -9,82; 1,53). Dodatkowo, w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [10] pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **większą redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**.

**Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
<b>Forrest 1980</b>	[6]	b.d.	b.d.	-9,0 [-9,8; -8,2]^	<b>&lt;0,05**</b>
<b>Bengtsson i wsp. 1979</b>	[6]	b.d.	b.d.	-2,0 [-8,3; 4,3]^	>0,05**
<b>Ebbutt i wsp. 1979</b>	[6]	b.d.	b.d.	-3,7 [-8,3; 0,9]^	>0,05**
<b>Schweizer i wsp. 2007</b>	[6]	b.d.	b.d.	-1,9 [-3,6; -0,2]^	<b>&lt;0,05**</b>
<b>Meta-analiza badań non-RCT, I<sup>2</sup>=95,1%, p&lt;0,0001 (random)^</b>				-4,39 [-9,33; 0,56]	>0,05*
<b>Nissinen i wsp. 1980</b>	[6]	b.d.	b.d.	-1,4 [-4,4; 1,6]^	>0,05**
<b>Asplund i wsp. 1984</b>	[6]	b.d.	b.d.	3,5 [1,0; 6,0]^	<b>&lt;0,05**</b>
<b>Solomon i wsp. 1980</b>	[6]	b.d.	b.d.	2,0 [-5,4; 9,4]^	>0,05**
<b>Olvera i wsp. 1991</b>	[6]	b.d.	b.d.	-1,0 [-7,4; 5,4]^	>0,05**
<b>Mancia i wsp. 2004</b>	[6]	b.d.	b.d.	-13,8 [-19,4; -8,2]^	<b>&lt;0,05**</b>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
<b>Meta-analiza badań RCT, I<sup>2</sup>=87,5%, p&lt;0,0001 (random)^</b>				-2,02 [-7,46; 3,42]*	>0,05*
<b>Meta-analiza (ogółem) I<sup>2</sup>=94,9%, p&lt;0,0001 (random)^</b>				-3,09 [-7,08; 0,9]	>0,05*
<b>Bronsert i wsp. 2013 (retrospektywne kohortowe)</b>	[10]	-10,1 ± 6,8 [795]***	-6,0 ± 7,5 [712]***	-4,1 [-4,8; -3,4]*	<b>&lt;0,05*</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru MD; \*\*\* wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adiustacją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [10]. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych. W metaanalizie nie wykorzystano danych z badania Erdoğan i wsp. 2016 [11] i badania Saito i wsp. 2016 [15], ponieważ w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących zmiany ciśnienia krwi.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i nonRCT) wykazała **brak istotnych statystycznie** ( $p>0,05$ ) **różnic** między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej **w zakresie redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**. Podobne wyniki uzyskano, gdy oddzielnie analizowano wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiąże się większą redukcją rozkurczowego ciśnienia krwi (MD=-3,09 mm Hg; 95% CI: -7,08; 0,90). Dodatkowo, w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [10] pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ( $p<0,05$ ) **większą redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych**.

**Tabela 28. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego).**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
<b>Schweizer i wsp. 2007</b>	[6]	b.d.	b.d.	1,63 [0,93; 2,83]^	>0,05**
<b>Ebbutt i wsp. 1979</b>	[6]	b.d.	b.d.	1,43 [0,76; 2,68]^	>0,05**
<b>Mancia i wsp. 2004</b>	[6]	b.d.	b.d.	1,13 [0,78; 1,64]^	>0,05**
<b>Meta-analiza badań klinicznych, I<sup>2</sup>=0,0%, p=0,5303 (fixed)^</b>				1,30 [0,98; 1,71]^	>0,05**
<b>Bronsert i wsp. 2013</b>	[10]	455/795 (57,2%)***	303/712 (42,5%)***	1,81 [1,47; 2,22]*	<b>&lt;0,0001*</b>

\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. \*\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. \*\*\* wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adiustacją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [10]. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych RCT i nonRCT wykazała, że **prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi było porównywalne** ( $p > 0,05$ ) w grupie pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) względem grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej [6]. Jednak pod względem klinicznym analiza wyników tych 3 badań wskazuje, że stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiąże się z około 30% poprawą w zakresie uzyskiwania normalizacji ciśnienia krwi (OR=1,30; 95% CI: 0,98; 1,71) [6]. Dodatkowo w retrospektywnym badaniu Bronsert i wsp. 2013 [10] wykazano, że **istotnie statystycznie** ( $p < 0,0001$ ) **większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskał normalizację ciśnienia tętniczego krwi.**

**Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane.**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]^	Wartość p*
Schweizer i wsp. 2007	[6]	b.d.	b.d.	0,50 [0,21; 1,20]	>0,05
Forrest i wsp. 1980	[6]	b.d.	b.d.	0,73 [0,43; 1,24]	>0,05
<b>Meta-analiza badań nonRCT, I<sup>2</sup>=0,0%, p=0,467(fixed)^</b>				0,66 [0,42; 1,04]*	>0,05*
Olvera i wsp. 1991	[6]	b.d.	b.d.	1,00 [0,40; 2,47]	>0,05
Mancia i wsp. 2004	[6]	b.d.	b.d.	1,31 [0,58; 2,99]	>0,05
Nissinen i wsp. 1980	[6]	b.d.	b.d.	0,80 [0,39; 1,66]	>0,05
<b>Meta-analiza badań RCT, I<sup>2</sup>=0,0%, p=0,6768 (fixed)^</b>				0,99 [0,62; 1,59]*	>0,05*
<b>Meta-analiza badań klinicznych (ogółem), I<sup>2</sup>=0,0%, p=0,583 (fixed)^</b>				0,8 [0,58; 1,11]*	>0,05*

\* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych; b.d.- brak danych.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych RCT i nonRCT wykazała, że **ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było porównywalne** ( $p > 0,05$ ) w grupie pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) względem grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia sercowo-naczyniowe.**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Ferrario i wsp. 2013</b>	[9]	127*/2146 (5,94)	256*/1513 (16,89)	0,31 [0,24; 0,39]	<b>&lt;0,05</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona na podstawie retrospektywnego badania kohortowego Ferrario i wsp. 2013 [9] wykazała, że u **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe.**

**Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – kaszel.**

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Erdogan i wsp. 2016</b>	[11]	3*/48 (6)	4*/47 (9)	0,72 [0,1; 4,52]	<b>&gt;0,05*</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych, \$-w referencji podano wyniki oddzielnie z dwóch badań RCT.

Analiza wyników badania Erdogan i wsp. 2016 [11] wykazała brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w zakresie ryzyka wystąpienia kaszlu.

**Podsumowując**, wykazano, że **zastosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z istotnym statystycznie** ( $p < 0,001$ ) **wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem oraz wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej.** W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, niemniej jednak **zaobserwowano trend na korzyść stosowania produktu złożonego w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi).** Ponadto, na podstawie badania Ferrario i wsp. 2013 [9] wykazano, że wyższy stopień współpracy pacjenta z lekarzem może przełożyć się na niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Uzyskane wyniki metaanalizy wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego wiąże się z wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem (ang. *adherence/compliance*), są zgodne z wynikami wszystkich wcześniejszych metaanaliz – Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6] oraz Sherill i wsp. 2011 [7]. Natomiast wyniki metaanalizy dotyczącej wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) wykazały przewagę produktów złożonych względem składników preparatu podawanych w osobnych produktach, podczas gdy wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Gupta i wsp. 2010 [6] w zakresie tego punktu końcowego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, co najprawdopodobniej wynika z faktu uwzględnienia większej liczby badań niż w metaanalizie przeprowadzonej przez Gupta i wsp. 2010 [6].

## **7. BADANIA O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI**

### **7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących efektywności praktycznej (badań obserwacyjnych lub opisowych) dla zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) czy terapii skojarzonej kandesartan + amlodypina, stosowanych w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano natomiast 2 badania kliniczne o średniej wiarygodności (prospektywne eksperymentalne) [3], [4] dotyczące zastosowania kandesartanu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o średniej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o średniej wiarygodności zostało omówione poniżej.

### **7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI**

**Wyniki i wnioski z** uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badań o średniej wiarygodności** [3], [4] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję kandesartanu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wyniki badania [3] wykazały, że po zastosowaniu kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną obserwowano istotną statystycznie redukcję skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej zarówno u pacjentów leczonych wcześniej kandesartanem w monoterapii jak i amlodypiną w monoterapii. W grupie leczonej uprzednio kandesartanem w monoterapii, po zastosowaniu politerapii obserwowano również istotną statystycznie redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, natomiast u pacjentów stosujących uprzednio monoterapię amlodypiną nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zakładany poziom ciśnienia krwi wzrósł z 4% obserwowanych na początku badania do 58% po 12-tygodniach stosowania politerapii. Zastosowane leczenie było również dobrze tolerowane, ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych czy efektów ubocznych u pacjentów [3].

Wyniki badania [4] wykazały, że zastosowanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną wiązało się z uzyskaniem istotnego spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (zarówno mierzonego w domu jak i przez klinicystę w ośrodku) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Dodatkowo, zastosowanie terapii skojarzonej pozwalało na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji stopnia wydalania albuminy z moczem bez równoczesnego spadku szybkości filtracji kłębuszkowej. Dodatkowo odnotowano również istotną poprawę wskaźnika kostka-ramię, centralnego skurczowego ciśnienia krwi oraz wrażliwości na insulinę. U pacjentów leczonych politerapią, którzy wcześniej otrzymywali monoterapię kandesartanem, obserwowano większą redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi niż w grupie pacjentów stosujących wcześniej monoterapię amlodypiną [4].

## **8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu złożonego kandesartan + amlodypina, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,*
- *Thompson Micromedex®.*

## **8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

### **Charakterystyka produktu leczniczego Candezek Combi® [25]**

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego kandesartan + amlodypina. Poniżej opisano działania niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania poszczególnych substancji czynnych osobno.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania jednego ze składników produktu leczniczego (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu Candezek Combi®, nawet jeżeli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### **Kandesartan**

##### *Leczenie nadciśnienia tętniczego*

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie obserwowano związku pomiędzy występowaniem działań niepożądanych, a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów zmuszonych do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie otrzymującej kandesartanu cyleksetyl (3,1%), jak w grupie otrzymującej placebo (3,2%).

W zbiorczej analizie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano na podstawie częstości występowania co najmniej o 1% większej niż po zastosowaniu placebo. Zgodnie z tą definicją, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy i (lub) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy oraz zakażenie dróg oddechowych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 32. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem kandesartanu [25].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u predysponowanych pacjentów

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Zazwyczaj, u pacjentów otrzymujących kandesartan nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

#### **Amlodypina**

Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęki i obrzęki wokół kostek, uczucie zmęczenia.

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymienione zostały począwszy od najcięższych.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 33. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem amlodypiny [25].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, wahania nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Uczucie splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy oraz migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka oraz zaparcia)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, moczenie nocne, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Zmęczenie, astenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

\*najczęściej współistniejące z cholestazą

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest dłuższy, a wartości AUC są wyższe, zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały określone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Candezek Combi u takich pacjentów. Candezek Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej funkcjonującej nerki, którzy stosują produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów podczas stosowania kandesartanu można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Gdy kandesartan stosowany jest u pacjentów z nadciśnieniem oraz z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężkimi zaburzeniami lub z krańcową niewydolnością nerek ( $Cl_{Cr} < 15$  ml/min). U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy stopniowo dostosować, jednocześnie ściśle monitorując ciśnienie tętnicze.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Dostosowując dawkowania kandesartanu zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



w osoczu. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $>265 \text{ mol/l}$  ( $>3 \text{ mg/dl}$ ).

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

Podczas dializy może występować szczególna podatność na zmiany ciśnienia tętniczego, spowodowane blokadą receptora AT1 wskutek zmniejszonej objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu należy ostrożnie zwiększać, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

#### *Pacjenci po przeszczepieniu nerki*

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

#### *Hipowolemia*

U pacjentów z hipowolemią i (lub) zbyt niskim stężeniem sodu, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety ograniczającej spożycie soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić niedociśnienie tętnicze wtórne, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu stany należy korygować przed podaniem kandesartanu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Candezek Combi, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać sól fizjologiczną w postaci wlewu dożylnego. Po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego leczenie można kontynuować.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i upośledza czynność nerek (aż do ostrej niewydolności nerek włącznie). Dlatego, nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeżeli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA zostanie uznane za absolutnie konieczne, leczenie powinno przebiegać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty, i powinna mu towarzyszyć często przeprowadzana ścisła kontrola czynności nerek, poziomu elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi. Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



#### *Inne sytuacje wiążące się z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron*

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), stosowanie innych produktów leczniczych wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niedokrwieniem naczyniowo-mózgowym, może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

#### *Hiperaldosteronizm pierwotny*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania kandesartanu.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa*

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i mitralnej lub z kardiomiopatią przerostową.

#### *Dusznicza bolesna niestabilna, ostry zawał mięśnia sercowego*

Brak danych potwierdzających korzyści z zastosowania produktu leczniczego Candezek Combi w duszniczy bolesnej niestabilnej oraz w trakcie, jak i miesiąc po przebytych zawałach mięśnia sercowego.

#### *Przełom nadciśnieniowy*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), częstość występowania obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę była większa, niż w grupie otrzymującej placebo. Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE w niewydolności serca*

Gdy produkt leczniczy Candezek Combi stosowany jest w skojarzeniu z inhibitorem ACE, może wzrastać ryzyko działań niepożądanych, szczególnie niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz upośledzenia czynności nerek (aż do ostrej niewydolności nerek włącznie). Nie zaleca się również stosowania w skojarzeniu inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego oraz kandesartanu. Jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków powinno przebiegać pod nadzorem lekarza specjalisty, i powinna mu towarzyszyć często przeprowadzana ścisła kontrola czynności nerek, poziomu elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi.

Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

### *Hiperkaliemia*

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu w przypadku osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów jednocześnie stosujących inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu, i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi zdarzeniami.

Rozważając jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka. Najistotniejsze czynniki ryzyka hiperkaliemia, które należy uwzględnić, to:

- cukrzyca;
- zaburzenia czynności nerek;
- wiek (>70 lat);
- jednoczesne stosowanie z jednym lub z kilkoma produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementami potasu:
  - substytuty soli kuchennej zawierające potas,
  - leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym;
- zdarzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna,
- pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdomyoliza, rozległy uraz).

U tych pacjentów należy ściśle monitorować stężenie potasu w osoczu.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



### *Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne*

U pacjentów poddawanych znieczuleniu lub zabiegom chirurgicznym, u których stosowane są leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane blokadą układu renina-angiotensyna. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może mieć ciężki przebieg i może być konieczne podanie dożylnych płynów i (lub) leków obkurczających naczynia.

### **URPL, FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu złożonego kandesartan + amlodypina lub kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.

## **8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA**

### **Opracowania wtórne**

#### ***Griffin i wsp. 2012 [26]***

W przeglądzie [26] oceniano bezpieczeństwo stosowania różnych klas leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu krwi w odniesieniu do ryzyka wystąpienia schorzeń nerek. W ramach przeglądu analizowano bezpieczeństwo stosowania: antagonistów receptora angiotensyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów kanałów wapniowych, leków moczopędnych, beta-blokerów, bezpośrednich inhibitorów reniny. Wyniki przeglądu wskazują na nefroprotektoryjne działanie antagonistów receptora angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z lekami przeciw nadciśnieniu należącymi do innych klas, dlatego są zalecane w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego, ale nie w skojarzeniu ze sobą lub z bezpośrednimi inhibitorami reniny, ponieważ w takich połączeniach mogą zaburzać czynność nerek. Blokery kanałów wapniowych są zalecane jako drugi lek dodany do już stosowanego leczenia nadciśnienia tętniczego, wykazują nefroprotektoryjne działanie w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensyny lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, natomiast w monoterapii, zwłaszcza leki starszej generacji, mogą zaburzać czynność nerek. Diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne wykazują negatywny wpływ na nerki, z wyjątkiem indapamidu.

### 8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [25], [26] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa kandesartanu i amlodypiny. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kandesartanu w monoterapii to: zakażenia dróg oddechowych, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy. Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii to: senność, zawroty głowy, ból głowy, szumy uszne, zaczerwienienie twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, obrzęk kostek, zmęczenie, astenia [25].

## 9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych **nie zidentyfikowano** opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi.

## 10. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®, kapsułki twarde) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w ramach wykazu leków refundowanych.

Nadciśnienie pierwotne (samoistne) nie posiadające jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [73]. Szacuje się, że ponad 25-45% ludności świata ma ciśnienie tętnicze krwi równe lub przekraczające wartości 140/90 mm Hg, co stanowi kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową w ostatnich latach w wielu krajach uprzemysłowionych [72], [74], [83]. W 2000 roku nadciśnienie tętnicze notowano u 26,6% dorosłych

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



w całej populacji [75], natomiast w 2008 roku nadciśnienie tętnicze występowało u 40% osób powyżej 25. roku życia [76]. **Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze krwi jest jedną z najczęstszych (około 1/3) przyczyn zgonów na świecie** obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [74], [75]. Na podstawie wstępnych szacunków określono, że liczba osób, które wymagają stosowania duoterapii z ARB i antagonisty wapnia może wynosić od 349 tys. do 424 tys. osób w Polsce [78], [79], [80], [81]. Na wzrost częstości występowania nadciśnienia z wiekiem ma wpływ m.in. wzrost przeżywalności osób z nadciśnieniem wynikająca z dostępu do lepszej opieki medycznej oraz niekorzystny styl życia (nadwaga i otyłość, duże spożycie soli, niska aktywność fizyczna, dieta z małą zawartością potasu, spożywanie alkoholu) [113], [114].

Produkt leczniczy Candezek Combi® zawiera połączenie antagonisty receptora angiotensyny – kandesartanu oraz antagonisty kanału wapniowego – amlodypiny. **Kandesartan oraz amlodypina są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz redukcji ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa** [25], [84], [85], [86], [87], [88]. W chwili obecnej, na polskim rynku dostępne są dwa preparaty złożone zawierające kandesartan i amlodypinę: produkt leczniczy Candezek Combi® oraz Caramlo® (Zentiva). Produkty te w chwili obecnej nie są refundowane [89].

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie terapii skojarzonej (politerapii), w przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii [90], [91], [92], [93], [94]–[96], [97] ([98], [99]), [100], [101], [102] również w postaci preparatów złożonych [90], [97] ([98], [99]), [100]. Ponadto, **wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków te z zastosowaniem leku z grupy ARB (np. kandesartan) i z grupy antagonistów kanału wapniowego (np. amlodypina) w terapii nadciśnienia tętniczego** [90], [91], [92], [93], [95], [97] ([98], [99]), [100], [101], [102]. Wytyczne podkreślają, że stosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Ponadto, stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną, a jednocześnie minimalizuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki tych leków [90].

Do chwili obecnej (stan na: maj 2017 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk czy rekomendacji** w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu złożonego: kandesartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu. Podobnie żadna światowa agencja oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych kandesartanu z amlodypiną (produkt złożony lub politerapia) [103].

Obecnie (stan na maj 2017 rok) nie odnaleziono rekomendacji które dotyczą zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Należy jednak podkreślić, że jest to stosunkowo nowy produkt leczniczy, dopuszczony do obrotu w Polsce przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w maju 2016 roku [104].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w porównaniu do monoterapii kandesartanem lub amlodypiną. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny i kandesartanu podawanych w ramach monoterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – badanie Farsang i wsp. 2001 [1] oraz badanie Rakugi i wsp. 2012 [2] oraz 2 badania kliniczne o średniej wiarygodności (prospektywne eksperymentalne) [3], [4].

Przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem kandesartanu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii przeprowadzono, aby umożliwić ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (kandesartan + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak podkreślić, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię lekową (produkt złożony: kandesartan + amlodypina), powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami kandesartanu i amlodypiny.

W trakcie przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych (raporty HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy, analizy zbiorcze) dotyczących efektywności klinicznej produktu złożonego kandesartan + amlodypina.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona ocena ryzyka błędu systematycznego w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych wykazała niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Farsang i wsp. 2001 [1] oraz niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Rakugi i wsp. 2012 [2]. Obydwa badania były badaniami typu *superiority* względem placebo. W przypadku badań o średniej wiarygodności, prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne [3] oceniono na 5 punktów w skali NICE, a prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji z grupą kontrolną [4] uzyskało średnią ocenę w skali NOS.

Populację pacjentów włączonych do badania Farsang i wsp. 2001 [1] stanowili dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których wartość ciśnienia rozkurczowego mieści się w zakresie od 95 do 114 mm Hg. Do badania Rakugi i wsp. 2012 [2] włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem. Podobnie w badaniach o średniej wiarygodności [3], [4] uwzględniono pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną). **Zatem można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada docelowej populacji pacjentów (dorośli z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie podawano kandesartanu i amlodypiny w formie produktu złożonego, ale jako leczenie skojarzone (politerapia). Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Candezek Combi®, kapsułki mogą zawierać kandesartan cyleksetylu + amlodypinę w dawkach: 8 mg + 5 mg; 8 mg + 10 mg; 16 mg + 5 mg lub 16 mg + 10 mg [25]. Podawane w ramach badania Farsang i wsp. 2001 [1] oraz w przypadku jednej grupy pacjentów w badaniu Rakugi i wsp. 2012 [2] dawki kandesartanu cyleksetylu oraz amlodypiny były zgodne z dawkami tych leków zawartymi w jednej z dostępnych kapsułek produktu leczniczego Candezek Combi® (w przypadku badania Rakugi i wsp. 2012 [2] uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów otrzymujących kandesartan i amlodypinę w dawkach zgodnych z dawkami tych leków zawartymi w produkcie złożonym Candezek Combi®). Również w przypadku badań o średniej wiarygodności [3], [4] pacjenci otrzymywali kandesartan w dawce 8 mg/dzień i amlodypinę w dawce 5 mg/dzień, co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego Candezek Combi® [25]. **W związku z tym, reprezentatywność interwencji była średnia, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków, ale w formie politerapii, a nie produktu złożonego.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



badaniach klinicznych jest umiarkowana, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i średnią reprezentatywność interwencji.

**W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych, uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi i odpowiedzi na leczenie, czyli osiągnięcie odpowiednich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2] wykazała większą skuteczność politerapii kandesartanem i amlodypiną w porównaniu do monoterapii tymi lekami - wykazano istotną statystycznie redukcję skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (w przypadku porównania względem amlodypiny również istotną statystycznie redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej). Dodatkowo, ponad 70% pacjentów stosujących kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną uzyskało odpowiedź na leczenie, a u ponad 50% pacjentów uzyskano redukcję ciśnienia krwi do planowanego poziomu [2]. Celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest redukcja ciśnienia tętniczego krwi do wartości bezpiecznych (<140/90 mm Hg), zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zdarzeń sercowo-naczyniowych, bez zwiększania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów [70]. **W oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną.**

**W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że politerapia kandesartanem i amlodypiną była dobrze tolerowana przez pacjentów** - profil bezpieczeństwa kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną był porównywalny do profilu bezpieczeństwa monoterapii amlodypiną oraz monoterapii kandesartanem [1], [2].

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o średniej wiarygodności potwierdzają, że kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną skutecznie redukuje ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [3], [4], jak również wskazują na dobrą tolerancję politerapii kandesartanem i amlodypiną przez pacjentów - nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych czy efektów ubocznych u pacjentów [3].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach niniejszej analizy także potwierdza dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa kandesartanu i amlodypiny.** Najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kandesartanu w monoterapii to: zakażenia dróg oddechowych, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy. Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii były: senność, zawroty głowy, ból głowy, szumy uszne, zaczerwienienie twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, obrzęk kostek, zmęczenie, astenia [25].

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem nieodpowiadających na monoterapię z zastosowaniem niskich dawek konwencjonalnych leków przeciwnadciśnieniowych, wprowadzenie do terapii drugiego leku przeciwnadciśnieniowego w niskiej dawce stanowi alternatywne podejście do zwiększania dawki stosowanego już leku w ramach monoterapii. Takie podejście zalecane jest również od 1999 roku przez wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia (ang. *WHO-International Society of Hypertension Guidelines*), ponieważ pozwala na zastosowanie obu leków w mniejszych dawkach, w związku z czym wystąpienie zdarzeń niepożądanych jest mniej prawdopodobne [115]. Ponadto, w subpopulacjach pacjentów z wysokim nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi  $\geq 160$  mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi  $\geq 90$  mm Hg) lub z chorobami współistniejącymi (np. cukrzyca, przebyte zawały mięśnia sercowego) stosowanie terapii obejmującej co najmniej dwa leki jest rekomendowane przez Amerykański Połączony Komitet Narodowy (ang. *American Joint National Committee*) [66] i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) [67].

Podejście terapeutyczne zakładające połączenie antagonistów kanału wapniowego z inhibitorami układu renina-angiotensyna jest zasadne, ponieważ leki będące antagonistami kanału wapniowego wraz z enzymami konwertującymi angiotensynę (ACE) wykazują synergistyczną hemodynamikę oraz działania antyproliferacyjne i przeciwmiażdżycowe [117].

Spostrzeżenie, że terapia skojarzona jest konieczna do osiągnięcia odpowiedniego poziomu ciśnienia krwi u większości pacjentów zostało potwierdzone przez dane kliniczne. W dużym prospektywnym, interwencyjnym badaniu o nazwie *The Hypertension Optimal Treatment study* wykazano, że blisko 70% pacjentów stosuje więcej niż jeden lek przeciwnadciśnieniowy [118]. Również metaanaliza opracowana przez Wald'a i wsp. 2009 [69] (oparta na 42 randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem blisko 11 000 pacjentów) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wyniki metaanalizy wskazują, że analizowane klasy leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu – tiazdy,  $\beta$ -blokery, inhibitory

konwertazy angiotensyny, blokery (antagoniści) kanałów wapniowych – działają synergistycznie, oraz że terapia skojarzona jest 5-krotnie skuteczniejsza w redukcji ciśnienia tętniczego krwi od podwojenia dawki pojedynczego leku [69]. Wyniki metaanalizy wskazują również, że podwojenie dawki pojedynczego leku prawdopodobnie zmniejszy ciśnienie tętnicze krwi o około 5-6 mm Hg, co z kolei zredukuje ryzyko choroby wieńcowej o 29%, a ryzyko udaru mózgu o 40% [69]. Natomiast, zastosowanie terapii skojarzonej złożonej z dwóch leków różnych klas prawdopodobnie zmniejszy ciśnienie tętnicze krwi o około 5-9 mm Hg, co z kolei zredukuje ryzyko choroby wieńcowej o 40%, a ryzyko udaru mózgu o 54% [69]. Inna metaanaliza opracowana przez Law i wsp. 2003 [71] (oparta na 354 randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem około 40 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych preparatami przeciw nadciśnieniu tętniczemu i około 16 000 chorych otrzymujących placebo) pokazała, że leki przeciw nadciśnieniu z poszczególnych klas (tiazdy,  $\beta$ -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, blokery kanałów wapniowych) cechuje podobna skuteczność kliniczna oraz że zastosowanie połowy standardowej dawki leku przeciw nadciśnieniu tętniczemu jest jedynie o 20% mniej skuteczne w redukcji ciśnienia tętniczego krwi od standardowej dawki leku, natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie przyjmowania połowy standardowej dawki leku jest znacznie mniejsze niż w przypadku standardowej dawki leku. Wyniki metaanalizy wskazują również, że zastosowanie 3 leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu przyjmowanych po połowie standardowej dawki zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 63%, a ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 46% w porównaniu do zmniejszenia ryzyka udaru mózgu o 66%, a ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 49% przy zastosowaniu 3 leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu przyjmowanych w postaci standardowej dawki [71]. Ponadto, wyniki metaanalizy potwierdziły, że terapia skojarzona dwoma lekami jest skuteczniejsza od monoterapii, ponieważ zastosowanie 2 leków przyjmowanych po połowie standardowej dawki zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 49%, a ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 34% w porównaniu do zmniejszenia ryzyka udaru mózgu o 29%, a ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 19% przy zastosowaniu monoterapii [72]. Dodatkowo, zastosowanie terapii skojarzonej daje pozytywne efekty w postaci szybszego i większego spadku ciśnienia tętniczego krwi [68], co może być konieczne zwłaszcza u pacjentów z wysokim nadciśnieniem tętniczym w momencie diagnozy lub z grup wysokiego ryzyka [66], [67].

Korzyścią ze stosowania terapii skojarzonej może być również możliwość przyjmowania przez chorych niższych dawek leków w porównaniu do monoterapii, co z kolei może przekładać się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych [68], [69], [71]. Metaanaliza opracowana przez Law i wsp. 2003 [71] nie wykazała, żeby terapia skojarzona zwiększała addytywnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przeciwnie w 66 badaniach klinicznych z zastosowaniem pojedynczego leku działania niepożądane odnotowano u 5,2% pacjentów, a w 33 badania klinicznych z zastosowaniem 2 leków działania niepożądane odnotowano u 7,5% pacjentów [71]. Zatem, jeden lek nie tylko nie nasilał

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



działań niepożądanych przez drugi lek, ale w niskiej dawce nawet istotnie statystycznie redukowało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II), ponieważ gdyby leki działały addytywnie w odniesieniu do ryzyka występowania działań niepożądanych, należałoby je oczekiwać u 10,4% chorych [71]. Natomiast, w przypadku tiazydów i blokerów kanałów wapniowych ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było o około 80% mniejsze przy zastosowaniu połowy standardowej dawki w porównaniu do standardowej dawki [71]. Występowanie zdarzeń niepożądanych ma również zasadniczy wpływ na stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) – zaobserwowano, że stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza zmniejsza się drastycznie w momencie występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii [116].

Stosowanie się do zaleceń leczenia również może się poprawić przy przyjmowaniu produktów złożonych [5]. Przeglądy systematyczne z metaanalizą opracowane przez Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6] oraz Sherrill i wsp. 2011 [7] dotyczyły m.in. oceny stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) i/lub wytrwałości w stosowaniu terapii (ang. *persistance*) związanych z przyjmowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami stosowanymi w oddzielnych produktach leczniczych (ang. *Free-Equivalente Combinations*; FEC) w ramach terapii skojarzonej. Przeglądy te uzupełniono w ramach niniejszego opracowania o nowe badania opublikowane w latach 2008-2017 (po przeprowadzeniu ostatniego przeszukania medycznych baz danych w ramach przeglądu Gupta i wsp. 2010 [6] – szczegóły rozdział 6). **Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z istotnym statystycznie ( $p < 0,001$ ) wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem oraz wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej.**

Metaanaliza wyników dotyczących ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, takich jak redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz normalizacja ciśnienia tętniczego krwi nie wykazała istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) poprawy. Należy jednak zaznaczyć, że **pod względem klinicznym lepsze rezultaty leczenia pod względem obniżenia skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz normalizacji ciśnienia krwi uzyskiwano w wyniku podania produktu złożonego (FDC) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej. Powyższe wyniki potwierdzają również rezultaty badania retrospektywnego Bronsert i wsp. 2013 [10] (oceniającego efektywność praktyczną), w którym wykazano istotną zarówno statystycznie ( $p < 0,05$ ) jak i klinicznie większą redukcję ciśnienia krwi (skurczowego i**

**rozkurczowego) podczas stosowania produktów złożonych w porównaniu do terapii skojarzonej.** Również w badaniu obserwacyjnym Kumagai i wsp. 2013 [59] (które ze względu na sposób prezentacji danych nie zostało uwzględnione w ramach przeprowadzanych metaanaliz) wykazano, że pacjenci stosujący produkty złożone (FDC) w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) uzyskiwali istotnie statystycznie niższe wartości ciśnienia krwi, przy równoczesnej poprawie przestrzegania zaleceń leczenia (ang. *adherence*) [59].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, produkty złożone (FDC) i terapia skojarzona (FEC) charakteryzowały się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Chociaż, należy zaznaczyć, że analiza przeprowadzona na podstawie retrospektywnego badania kohortowego Ferrario i wsp. 2013 [9] wykazała, że u **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **mniejszego** odsetka pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Wyniki przeprowadzonej w ramach niniejszego opracowania metaanalizy wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego wiąże się z wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem (ang. *adherence/compliance*), są zgodne z wynikami wszystkich wcześniejszych metaanaliz – Bangalore i wsp. 2007 [5], Gupta i wsp. 2010 [6] oraz Sherill i wsp. 2011 [7]. Natomiast wyniki metaanalizy dotyczącej wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) wykazały przewagę produktów złożonych względem składników preparatu podawanych w osobnych produktach, podczas gdy wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Gupta i wsp. 2010 [6] w zakresie tego punktu końcowego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, co najprawdopodobniej wynika z faktu uwzględnienia większej liczby badań niż w metaanalizie przeprowadzonej przez Gupta i wsp. 2010 [6].

**Podsumowując, powyższe wyniki wskazujące na poprawę stosowania się do zaleceń leczenia oraz wytrwałości w jej kontynuacji wśród pacjentów stosujących produkty złożone (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, przekładają się na lepsze wyniki z zakresu kontroli nadciśnienia tętniczego** (mimo iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, obserwowano trend w tym kierunku) **i mniejsze ryzyko wystąpienia, potencjalnie śmiertelnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

Warto również podkreślić, że złożone produkty hipotensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na wspomniane korzyści jakie przynoszą, w zakresie poprawy kontroli choroby, jak i wytrwałości stosowania terapii, poprawy współpracy chorego z

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



lekarzem, uproszczenia schematu leczenia, zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, wzmocnienia efektu hipotensyjnego i addycyjnego/synergistycznego, ograniczenia działań niepożądanych oraz niższych kosztów terapii [77], [82], [111], [112]. Uproszczenie schematu leczenia jest szczególnie ważne w populacji osób starszych z nadciśnieniem tętniczym oraz ze współistniejącymi schorzeniami wymagającymi również leczenia [111]. Zatem, złożony produkt leczniczy kandesartan + amlodypina wykazując synergistyczne działanie lecznicze i wykorzystując różne mechanizmy działania poszczególnych składowych, stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak jakichkolwiek badań (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) z zastosowaniem interwencji wnioskowanej (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że aktualnie w toku jest duże randomizowane badanie interwencyjne dotyczące zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, zakończenie badania planowane jest na czerwiec 2018 roku [27]. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W oparciu o wyniki porównania stosowania leków hipotensyjnych w preparatach złożonych (FDC) z tymi samymi substancjami przyjmowanymi w oddzielnych produktach leczniczych (FEC) w ramach terapii skojarzonej można przypuszczać, że skuteczność leczenia nadciśnienie tętniczego preparatem złożonym będzie wyższa niż w przypadku politerapii ze względu na lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia wskutek uproszczenia schematu leczenia i większej wygody przyjmowania produktu złożonego.

**Podsumowując**, wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych wskazują na większą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną względem monoterapii tymi lekami w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowa analiza wykazała, że **stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia hipotensyjnego oraz wytrwałość w jej kontynuacji były większe przy zastosowaniu produktów złożonych w porównaniu do ich odpowiedników podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej**. Dodatkowo, **zaobserwowano korzystny trend na korzyść stosowania produktu złożonego w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi)**.

## 11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii),
- brak jest badań zarówno oceniających efektywność kliniczną jak i praktyczną, które dotyczyłyby stosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, jednak zidentyfikowano dwa badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina, jak również inne badania kliniczne z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej,
- w zidentyfikowanych badaniach kandesartan był podawany w dawce 8 mg/dzień [1], [2] lub 4 mg/dzień [2], a amlodypina w dawce 5 mg/dzień [1], [2] lub 2,5 mg/dzień [2] (dawki: 4 mg/dzień kandesartanu i 2,5 mg/dzień amlodypiny nie odpowiadają dawkom tych leków w produkcie złożonym Candezek Combi® [25], w związku z tym nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie), natomiast zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Candezek Combi® [25] w jednej tabletkie mogą się znajdować następujące dawki ww. leków: (kandesartan 8 mg + amlodypina 5 mg; kandesartan 8 mg + amlodypina 10 mg; kandesartan 16 mg + amlodypina 5 mg; kandesartan 16 mg + amlodypina 10 mg),
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań dotyczących porównania terapii skojarzonej (kandesartan + amlodypina) względem monoterapii amlodypiną lub kandesartanem możliwe było tylko w przypadku 3 punktów końcowych (zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości początkowych, zmiana skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości początkowych, wycofanie z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych),
- w przypadku dwóch punktów końcowych w badaniu [1] (zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości początkowych, zmiana skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości początkowych) wartości średnie oraz 95%CI zostały odczytane z

wykresów zamieszczonych w publikacji referencyjnej za pomocą programu Engauge Digitizer 9.8, na podstawie których obliczono wartości odchylenia standardowego (SD),

- badania wykorzystane do przeprowadzenia metaanalizy w zakresie porównania terapii skojarzonej (kandesartan + amlodypina) względem monoterapii (kandesartan lub amlodypina) różniły się pod względem długości trwania okresu obserwacji: 8 tygodni w badaniu [1] i 12 tygodni w badaniu [2],
- w analizie uwzględniono przede wszystkim publikacje w języku: angielskim i polskim.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

#### **Ograniczenia badań z randomizacją:**

- brak precyzyjnych informacji o liczbie pacjentów utraconych z badania: [1], [2],
- brak precyzyjnego opisu sposobu randomizacji w badaniu [2],
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w badaniu [1],
- brak informacji w ilu ośrodkach przeprowadzono badanie [2],
- niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu [2].

#### **Ograniczenia badań o średniej wiarygodności:**

- brak grupy kontrolnej w badaniu: [3]
- brak randomizacji i zamaskowania w badaniach: [3], [4],
- niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [3], [4],
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji w badaniach [3], [4],
- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w badaniu [4].

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## **12. WNIOSKI KOŃCOWE**

- I. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).



- II. Ze względu na brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego kandesartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu, uwzględniono w niniejszym opracowaniu badania kliniczne z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).
- III. Kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do monoterapii amlodypiną **skutecznie zmniejsza zarówno skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej** ( $p < 0,05$ , metaanaliza badań [1], [2]).
- IV. Kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do monoterapii kandesartanem **skutecznie zmniejsza skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej** ( $p < 0,05$ , metaanaliza badań [1], [2]).
- V. **Ponad 70% pacjentów stosujących kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną uzyskało odpowiedź na leczenie**, podczas gdy odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących monoterapię amlodypiną lub kandesartanem raportowało odpowiednio 40% i 27% pacjentów ( $p < 0,05$ ) [2].
- VI. **Ponad 50% pacjentów stosujących kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną uzyskało redukcję ciśnienia krwi do planowanego poziomu**, podczas gdy u pacjentów otrzymujących monoterapię amlodypiną lub kandesartanem redukcja ciśnienia krwi do planowanego poziomu występowała u około 20% pacjentów ( $p < 0,05$ ) [2].
- VII. Porównywalna liczba pacjentów stosujących politerapię kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną względem monoterapii tymi lekami wycofała się z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (vs monoterapia amlodypiną:  $p > 0,05$  metaanaliza badań [1], [2]; vs monoterapia kandesartanem:  $p > 0,05$  [2]).
- VIII. **Profil bezpieczeństwa kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa monoterapii amlodypiną oraz monoterapii kandesartanem.**
- IX. Dodatkowo przeprowadzona analiza wykazała w zakresie skuteczności klinicznej, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w ramach terapii skojarzonej (politerapii) wiąże się z: **istotnie**

**statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) i większą wytrwałością stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) oraz z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych i w normalizacji ciśnienia tętniczego krwi. Należy jednak zwrócić uwagę, że **pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych podawanych w oddzielnych preparatach (FEC) wiąże się z większym obniżeniem zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia krwi** (odpowiednio: zmiana skurczowego ciśnienia krwi - MD=-4,15 mm Hg; 95% CI: -9,82; 1,53; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi - MD=-3,09 mm Hg; 95% CI: -7,08; 0,90). Wyniki te potwierdzają rezultaty badania retrospektywnego, oceniającego efektywność praktyczną, w którym wykazano **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi u pacjentów stosujących FDC w porównaniu do FEC** [10]. Natomiast, w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z: **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe** [9] i z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.**

- X. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o średniej wiarygodności potwierdzają, że kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną skutecznie redukuje ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [3], [4]. Stwierdzono również dobrą tolerancję politerapii kandesartanem i amlodypiną przez pacjentów - nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych czy efektów ubocznych u pacjentów [3].
- XI. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o publikacje [25], [26] potwierdziła dobrą tolerancję kandesartanu i amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kandesartanu były: zakażenia dróg oddechowych, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy. Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii były: senność, zawroty głowy, ból głowy, szumy uszne, zaczerwienienie twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, obrzęk kostek, zmęczenie, astenia [25].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



XII. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**Podsumowując**, zastosowanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do monoterapii istotnie statystycznie obniża ciśnienie tętnicze krwi i pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów. Terapia skojarzona kandesartan + amlodypina była również dobrze tolerowana przez pacjentów. Stosowanie produktów złożonych w porównaniu do politerapii wiąże się z **lepszym przestrzeganiem zaleceń leczenia oraz wytrwałości w kontynuacji terapii, co przekładają się na lepsze wyniki z zakresu kontroli nadciśnienia tętniczego** (obserwowano trend w kierunku większej redukcji ciśnienia krwi podczas terapii FDC w porównaniu do FEC, co potwierdziły wyniki badania retrospektywnego) **i mniejsze ryzyko wystąpienia, potencjalnie śmiertelnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych. Możliwość ograniczenia liczby stosowanych tabletek jest istotną kwestią w przypadku pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze, którzy nierzadko wymagają kompleksowego i złożonego leczenia. Leczenie nadciśnienia wiąże się z koniecznością stosowania często więcej niż jednego leku, które należy przyjmować o ściśle określonych porach, przestrzegając skomplikowanego dla pacjenta dawkowania. W takiej sytuacji pacjenci w mniejszym stopniu przestrzegają zaleceń leczenia, co w konsekwencji przekłada się na zmniejszenie skuteczności terapii.**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 13. BIBLIOGRAFIA

### A. Pierwotne badania kliniczne

#### Randomizowane badanie kliniczne – kandesartan cyleksetylu+ amlodypina vs amlodypina vs kandesartan cyleksetylu

- [1] Farsang C, Kawecka Jaszcz K, Langan J, i wsp. Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil alone and in combination with amlodipine. *Clinical Drug Investigation*. 2001; 21(17):23.
- [2] Rakugi H, Ogihara T, Miyata Y, i wsp. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy with candesartan cilexetil and amlodipine besilate compared with candesartan cilexetil monotherapy and amlodipine besilate monotherapy in Japanese patients with mild-to-moderate essential hypertension: a multicenter, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34: 838-848.

### B. Badania o średniej wiarygodności

- [3] Nishio K, Kondo T, Kobayashi Y. Efficacy and Tolerability of Candesartan Cilexetil and Amlodipine in Patients with Poorly Controlled Essential Hypertension —Efficacy of Candesartan and Amlodipine. *International Journal of Clinical Medicine*, 2011, 2, 64-68.
- [4] Maeda A, Tamura K, Kanaoka T, i wsp. Combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker exerts pleiotropic therapeutic effects in addition to blood pressure lowering: amlodipine and candesartan trial in Yokohama (ACTY). *Clin.Exp.Hypertens*. 2012; 34(4): 249-257.

### C. Porównanie produktów leczniczych złożonych vs produktów leczniczych w oddzielnych preparatach

#### Przeгляд systematyczny

- [5] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, i wsp. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.
- [6] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed -dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399-407.
- [7] Sherrill B, Halpem M, Khan S. i wsp. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(12):898-909.

#### Pierwotne badania

- [8] Zeng F, Patel BV, Andrews L, i wsp. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(12): 2877-87.
- [9] Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, Swindle JP. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013; 7(1): 27-39.
- [10] Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, i wsp. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med*. 2013; 26: 529-38.
- [11] Erdoğan D, Içli A, Aksoy F, i wsp. The effect of fixed-dose combination of valsartan and amlodipine on nighttime blood pressure in patients with non-dipperhypertension. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2016 44:5 (404-413)
- [12] Gadzhanova S, Roughead EE, Bartlett LE. Long-term persistence to mono and combination therapies with angiotensin converting enzymes and angiotensin II receptor blockers in Australia. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2016 72:6 (765-771).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [13] Hsu CI, Hsiao FY, Wu FL i wsp. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study. *Int.J.Clin.Pract.* 2015; 69(7): 729-737.
- [14] Levi M, Pasqua A, Cricelli I, i wsp. Patient Adherence to Olmesartan/Amlodipine Combinations: Fixed Versus Extemporaneous Combinations. *J.Manag.Care Spec.Pharm.* 2016; 22(3): 255-262.
- [15] Saito I, Kushi T, Matsushita Y, i wsp. Medication-taking behavior in hypertensive patients with a single-tablet, fixed-dose combination in Japan. *Clinical and Experimental Hypertension* 2016 38:2 (131-136).
- [16] Simonyi G, Ferenci T, Medvegy M. Persistence of fixed and free combination of perindopril and amlodipine in hypertension. *European Heart Journal* 2016 37 Supplement 1 (213).
- [17] Tung YC; Lin YS; Wu LS, i wsp. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. *J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)*. 2015; 17(1): 51-58.
- [18] Wang TD, Chen YH, Huang CH, i wsp. Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs. *Hypertension*. 2014; 63:5 (958-967).
- [19] Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s11606-016-3972-z.

Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011, w przypadku których konieczne było odwołanie się do referencji źródłowych ze względu na brak wystarczających danych w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011

- [20] Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, i wsp. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(9): 2597-607.
- [21] Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: Fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethn Dis.* 2008; 18(2): 204-9.
- [22] Hess G. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *PT.* 2008; 33: 652-66.
- [23] Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, i wsp. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk Medicaid population. *J Natl Med Assoc.* 2009; 101(1): 34-9.
- [24] Yang W, Chang J, Kahler KH, i wsp. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(9): 2065-76.

#### **D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

##### EMA

- [25] Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi®.

##### Inne doniesienia naukowe

- [26] Griffin L, Standridge JB. A systematic review of randomized controlled trials examining the nephroprotective properties of antihypertensive medications. *Curr Hypertens Rev.* 2012; 8(3): 196-226.

#### **E. Badania nieopublikowane**

- [27] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969265>
- [28] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068495>

## F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [29] Fogari R, Mugellini A, Derosa G. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide and amlodipine in patients with poorly controlled mild-to-moderate essential hypertension. *J.Renin.Angiotensin.Aldosterone.Syst.* 2007; (8):139-144.
- [30] Holzgreve H, Gotzen R, Kiel G. Comparison of two- and three-drug combination therapy with candesartan in patients with severe hypertension. *British Journal of Cardiology.* 2005; 12: 291-297.
- [31] Koyanagi R, Ogawa H, Mori F, i wsp. Efficacy of the combination of amlodipine and ARB in hypertensive patients with angiographically documented coronary artery disease: A subgroup analysis of the heart institute of Japan candesartan randomized trial for evaluation in coronary artery disease (HIJ-CREATE). *Hypertension.* 2010; 56: 109.
- [32] Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H, i wsp. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *The American journal of cardiology.* 2010; 106(8): 819-824.
- [33] Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J, i wsp. HIJ-CREATE Investigators. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HIJ-CREATE study. *J Cardiol.* 2013; 62(4):217-223.
- [34] Okura T, Kojima M, Machida H, i wsp. Effects of up-titration of candesartan versus candesartan plus amlodipine on kidney function in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Journal of Human Hypertension.* 2006; 26: 214-219.
- [35] Shimosawa T, Gohchi K, Yatomi Y, i wsp. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine. *Hypertens.Res.* 2007; 30(9): 831-837.
- [36] Susa N, Nishida Y, Yada Y, i wsp. Comparative effect of fixed-dose combination tablets of candesartan cilexetil/amlodipine versus olmesartan medoxomil/azelnidipine on laboratory parameters in patients with hypertension: A retrospective cohort study. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2016; 38(2): 173-179.
- [37] Wakabayashi T, Saisho Y, Kawai T i wsp. Efficacy of fixed-dose combination tablets with candesartan 8 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg and candesartan 8 mg/amlodipine 5 mg in Japanese patients with hypertension. *Therapeutic Research.* 2013; 34(8): 1111-1118.
- [38] Daikuhara H, Kikuchi F, Ishida T. The combination of Olmesartan and a Calcium channel blocker (azelnidipine) or candesartan and a calcium channel blocker (amlodipine) in type 2 diabetic hypertensive patients: the OLCA study. *Diabetes & vascular disease research.* 2012; 9: 280-286.
- [39] Yamaguchi J, Ogawa H, Hagiwara N. Indication and advantage of combination therapy with angiotensin II receptor blocker (ARB) and calcium channel antagonist. *Nihon Rinsho.* 2011;69(11):2059-2063.
- [40] Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G i wsp. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res.* 2002;25(6):849-855.
- [41] Kato H, Shiraishi T, Ueda S, i wsp. Blood pressure control and satisfaction of hypertensive patients following a switch to combined drugs of an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker in clinical practice of nephrology. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2015; 19(3): 465-473.
- [42] MacGregor GA, Viskoper JR, Antonios TF, i wsp. Efficacy of candesartan cilexetil alone or in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. *UK and Israel Candesartan Investigators. Hypertension.* 2006; 36: 454-460.
- [43] Kunz R, Friedrich C, Wolbers M i wsp. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease *Annals of Internal Medicine.* 2008; 148(1): 30-48.
- [44] Huang RS, Cheng YM, Zeng XX i wsp. Renoprotective effect of the combination of renin-angiotensin system inhibitor and calcium channel blocker in patients with hypertension and chronic kidney disease. *Chinese Medical Journal.* 2016; 129(5): 562-569.
- [45] Huang R, Feng Y, Wang Y, i wsp. Comparative efficacy and safety of antihypertensive agents for adult diabetic patients with microalbuminuric kidney disease: A network meta-analysis *PLoS ONE.* 2017; 12:1.

- [46] He T, Liu X, Li Y, i wsp. High-dose calcium channel blocker (CCB) monotherapy vs combination therapy of standard-dose CCBs and angiotensin receptor blockers for hypertension: A meta-analysis *Journal of Human Hypertension*. 2013; 31(2): 79-88.
- [47] Yasuno S, Fujimoto A, Nakagawa Y, i wsp. Fixed-dose combination therapy of candesartan cilexetil and amlodipine besilate for the treatment of hypertension in Japan. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2012 10:5 (577-583).
- [48] Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, i wsp. Efficacy and safety of single pill combinations of angiotensin II receptor blockers, amlodipine and hydrochlorothiazide: A meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15(3): 193-200.
- [49] Lu Z, Chen Y, Li L, i wsp. Combination therapy of renin-angiotensin system inhibitors plus calcium channel blockers versus other two-drug combinations for hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*. 2013; 31(1): 1-13.
- [50] Meredith PA. Candesartan cilexetil - A review of effects on cardiovascular complications in hypertension and chronic heart failure. *Current Medical Research and Opinion* 2007 23:7 (1693-1705).
- [51] Bansal S, Chauhan DK, Ramesh D, i wsp. Blood pressure control and acceptability of Perindopril and its fixed dose combinations with Amlodipine or Indapamide, in younger patients with hypertension. *Indian Heart Journal*. 2014 66:6 (635-639).
- [52] Hatalova K, Pella D, Sidlo R, i wsp. Switching from a Free Association of Perindopril/Amlodipine to a Fixed-Dose Combination: Increased Antihypertensive Efficacy and Tolerability. *Clinical Drug Investigation* 2016 36:7 (591-598).
- [53] Giles T D, Weber MA, Basile J, i wsp. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: A randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2014; 383:9932 (1889-1898).
- [54] Ihm SH, Jeon HK, Cha TJ, i wsp. Efficacy and safety of two fixed-dose combinations of S-amlodipine and telmisartan (CKD-828) versus S-amlodipine monotherapy in patients with hypertension inadequately controlled using S-amlodipine monotherapy: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, Phase III clinical study. *Drug Des Devel. Ther.* 2016; 10: 3817-3826.
- [55] Motozato K, Miura S, Shiga Y, i wsp. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clin. Exp. Hypertens.* 2016; 38(1): 45-50.
- [56] Nadhazi Z, Dezi CA. The Results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): Analysis of Metabolic Effects of Antihypertensive Combination Therapies. *Clin. Drug Investig.* 2016; 36(10): 819-827.
- [57] Park JS, Shin JH, Hong TJ i wsp. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with olmesartan medoxomil and rosuvastatin in Korean patients with mild to moderate hypertension and dyslipidemia: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, factorial-design study (OLSTA-D RCT: OLmesartan rosuvaSTatin from Daewoong). *Drug Des Devel. Ther.* 2016; 10: 2599-2609.
- [58] Zhu JR, Zhang SY, Gao PJ. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil/amlodipine fixed-dose combination for hypertensive patients uncontrolled with monotherapy. *Archives of Pharmacal Research* 2014 37:12 (1588-1598).
- [59] Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, i wsp. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013; 35:5 (355-360).
- [60] Hu D, Sun Y, Liao Y, i wsp. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Perindopril Arginine/Amlodipine in Hypertensive Patients Not Adequately Controlled with Amlodipine 5 mg or Perindopril tert-Butylamine 4 mg Monotherapy. *Cardiology*. 2016; 134(1): 1-10.

#### **G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [61] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), wrzesień 2016
- [62] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), (stan na: maj 2017).
- [63] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [64] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [65] Analiza Problemu Decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, kwiecień 2017. Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu zastępczym chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.
- [66] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-71.
- [67] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159–219.
- [68] Garjón J, Azparren A, Elizondo JJ, i wsp. Monotherapy versus combination therapy used as first-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 1.
- [69] Wald DS, Law M, Morris JK, i wsp. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *American Journal of Medicine*. 2009; 122(3): 290-300.
- [70] Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2011; 13(3): 146–54.
- [71] Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; 326: 1427-34.
- [72] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 2013; 71(Supl. 3): 27-118.
- [73] Gajewski P, red. *Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*. 2013.
- [74] Knieć M, Kujawska-Łuczak M. Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. *Forum Zaburzeń Metabol* 2012; 3(1): 14-23.
- [75] Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarza* 2010; 4: 30-5.
- [76] World Health Organization (WHO). A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf) (stan na: maj 2017 rok).
- [77] Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze*. 2012; 16(4): 187-93.
- [78] Minister Zdrowia. *Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009, POLKARD*. Warszawa 2009.
- [79] Zdrojewski T, Rutkowski, Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011. IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im. prof. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
- [80] Steciwo A. i wsp. Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74 745 chorych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej — wyniki badania POZ-NAD. *Arterial Hypertension* 2008, vol. 12, no 2, pages 101–108.
- [81] Zygmontowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7-8):333-40
- [82] Filipiak KJ, Grajek S, Mamcarz A. i wsp. Ramipril z amlodypiną - nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2012; 16(2): 105-19.
- [83] Bachórzewska-Gajewska H, Łagoda K, Myszkowska A, i wsp. Analiza przyczyn hospitalizacji i rodzaju leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13(1): 11-21.
- [84] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012; 70(1): 1-100.
- [85] Sartany – ich właściwości oraz zastosowanie kliniczne. *Kardiolog.pl*.



- [86] Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Kandesartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie tętnicze*. 2012; 16(5): 311-20.
- [87] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- [88] Kaplan NM. The prevalence and control of hypertension. 2013, <http://www.uptodate.com/contents/the-prevalence-and-control-of-hypertension> (stan na: maj 2017).
- [89] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.Urz.Min.Zdr.* 2017.17.
- [90] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. *Nadciśnienie tętnicze*. 2011; 15(2): 55-82.
- [91] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. *Clinical Guideline 127*. 2011.
- [92] JBS, Joint British Societies. Heart JBS 2: Joint British Societies' Guidelines On Prevention Of Cardiovascular Disease In Clinical Practice. *JBS*. 2005; 91(5): 1-60
- [93] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
- [94] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality. Hypertension diagnosis and treatment. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=39321> (stan na: maj 2017).
- [95] ASH, American Society of Hypertension. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. *Official Journal of the American Society of Hypertension*. 2013.
- [96] WHO, World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/) (stan na: maj 2017).
- [97] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-219.
- [98] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(3): 27-118.
- [99] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciśnienie tętnicze*. 2013; 17(2): 69-168.
- [100] Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(4): 119–47.
- [101] NICE. Hypertension in adults – diagnosis and management. 2016.
- [102] James PA, Oparil S, Carter BL, i wsp. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure for adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(15): 507-20.
- [103] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: maj 2017).
- [104] <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/index.php> (stan na: maj 2017)
- [105] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.
- [106] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [107] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2016).
- [108] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [109] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [110] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.

- [111] Pupek-Musialik D, Musialik K. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2011; 2(3): 159-68.
- [112] Woźnicka L, Posadzy-Mańczyńska A. Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2009; 3: 58-69.
- [113] Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(4): 119–47.
- [114] Bachórzewska-Gajewska H, Łagoda K, Myszkowska A, i wsp. Analiza przyczyn hospitalizacji i rodzaju leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13(1): 11-21.
- [115] Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
- [116] Lüscher TF, Vetter H, Siegenthaler W, et al. Compliance in hypertension: facts and concepts. *J Hypertens* 1985; 3 Suppl. 1: 3-9.
- [117] Ruschitzka FT, Lüscher TF. Is there a rationale for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1997; 134: 31-47.
- [118] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o średniej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania kandesartanu+ amlodypina wskazanych w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. ....	35
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakugi i wsp. 2012 [2].....	40
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.....	41
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem ciśnienia krwi; dane z referencji [2], populacja FAS.....	43
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia krwi.....	43
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie; populacja FAS; analiza LOCF; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.....	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu; populacja FAS; analiza LOCF; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni. ....	44
Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.....	45
Tabela 9. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem częstości zdarzeń niepożądanych; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni, populacja bezpieczeństwa.....	46
Tabela 10. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.....	47
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych.....	49
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem ciśnienia krwi; dane z referencji [2], populacja FAS.....	50
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia krwi; populacja ITT; dane z referencji [1]; okres obserwacji 8 tygodni.....	51
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie; populacja FAS; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni.....	51

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali redukcję ciśnienia krwi do zakładanego poziomu; populacja FAS; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni. . 52	
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. .... 53	
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem częstości zdarzeń niepożądanych; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni, populacja bezpieczeństwa..... 53	
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem; dane z referencji [2]; okres obserwacji 12 tygodni..... 55	
Tabela 19. Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądach systematycznych Bangalore i wsp. 2007 [5] i/lub Gupta i wsp. 2010 [6] i/lub Sherill i wsp. [7]..... 62	
Tabela 20. Charakterystyka nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017..... 64	
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/ adherence</i> ) definiowane jako średnia wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku – ang. <i>Medicine Possession Ratio</i> ; oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept) lub PDC (ang. <i>Proportion of Days Covered</i> ; iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji). .... 67	
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/ adherence</i> ) – pacjenci z MPR $\geq$ 0,8 lub PDC $\geq$ 0,8..... 68	
Tabela 23. Stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/ adherence</i> ) definiowane jako średnia wartość MPR w zależności od wytrwałości pacjentów w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> ) ..... 69	
Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> )..... 69	
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i> ) definiowana jako średni czas trwania leczenia. .... 70	
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych. .... 70	
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych. .... 71	
Tabela 28. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego)..... 72	
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane. .... 73	
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia sercowo-naczyniowe. 74	
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – kaszel. .... 74	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 32. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem kandesartanu [25].....	78
Tabela 33. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem amlodypiny [25].....	79
Tabela 35. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. ....	113
Tabela 36. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok). ....	114
Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok). ....	117
Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok). ....	118
Tabela 39. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej. ....	125
Tabela 40. Charakterystyka badań z randomizacją dotyczących zastosowania kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną (politerapia) względem monoterapi amlodypiną, monoterapi kandesartanem. ....	126
Tabela 41. Charakterystyka badań o średniej wiarygodności. ....	127
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Farsang i wsp. 2001 [1] (przedstawiono charakterystykę jedynie dla grupy stosującej politerapię oraz dla grup otrzymujących monoterapię). ....	128
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Rakugi i wsp. 2012 [2] (przedstawiono charakterystykę jedynie dla grupy stosującej politerapię w dawkach zgodnych z ChPL Candezek Combi oraz dla grup otrzymujących monoterapię). ....	129
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Nishio i wsp. 2011 [3]. ....	130
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Maeda i wsp. 2012 [4]. ....	130
Tabela 46. Analiza wyników i wniosków z badań o średniej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną. ....	132
Tabela 47. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań z randomizacją. ....	136
Tabela 48. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pazopanibu w analizowanym wskazaniu. ....	137
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Farsang i wsp. 2001 [1]. ....	138
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Rakugi i wsp. 2012 [2]. ....	139
Tabela 52. Ocena jakości badań będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [107]. ....	140
Tabela 53. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena badań uwzględnionych w zasadniczej części analizy. ....	140
Tabela 54. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] (tylko te badania, które nie zostały uwzględnione i ocenione w ramach przeglądu systematycznego Gupta i wsp. 2010 [6]). ....	142
Tabela 55. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena wiarygodności nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017. ....	143
Tabela 56. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena wiarygodności nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017. ....	145
Tabela 57. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*. ....	148

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	160
Tabela 59. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [63]. .....	160
Tabela 60. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	161
Tabela 61. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [107]. .....	161
Tabela 62. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [108], [109]. .....	162
Tabela 63. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	163
Tabela 64. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	163
Tabela 65. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	163

### Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.....	119
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. ....	120
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną stosowanych w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.....	122
Schemat 4. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. ....	123

### Spis wykresów

Wykres 1. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.....	150
Wykres 2. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.....	150
Wykres 3. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza. ....	151
Wykres 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.....	151
Wykres 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.....	152
Wykres 6. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza. ....	152
Wykres 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



(ang. *compliance/ adherence*) definiowane jako średnia wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku – ang. *Medicine Possession Ratio*) lub PDC (odsetek dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę – ang. *Proportion of Days Covered*) – badania retrospektywne kohortowe. .... 153

Wykres 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z  $MPR \geq 0,8$  lub  $PDC \geq 0,8$  – badania retrospektywne kohortowe. 153

Wykres 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z  $MPR \geq 0,8$  lub  $PDC \geq 0,8$  – ogółem (badania kliniczne i obserwacyjne)..... 154

Wykres 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*)..... 154

Wykres 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania RCT..... 155

Wykres 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania nonRCT. .... 155

Wykres 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT). .... 156

Wykres 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania RCT..... 156

Wykres 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania nonRCT. .... 157

Wykres 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT). .... 157

Wykres 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi– wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT)..... 158

Wykres 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane– badania nonRCT. .... 158

Wykres 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane– badania RCT..... 159

Wykres 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane– wszystkie badania kliniczne (RCT i nonRCT). .... 159

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazanym w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora – kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [61] i *Cochrane Collaboration* [62] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [64]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (M.P., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 10.04.-25.04.2017 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



### 15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

**Tabela 34. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>Hypertension OR Arterial hypertension OR High blood pressure OR High blood pressures OR blood pressure high OR Blood pressures high OR Blood pressures, high OR Essential hypertension OR Hypertension, essential OR Essential arterial hypertension OR Spontaneous hypertension OR Idiopathic hypertension OR Hypertension, idiopathic OR Hypertensive disease</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana (produkt złożony: kandesartan + amlodypina)</b>	<i>(Candezek Combi OR amlodipine besylate plus candesartan cilexetil OR amlodipine plus candesartan cilexetil OR candesartan cilexetil plus amlodipine besilate OR candesartan cilexetil plus amlodipine besylate OR candesartan hexetil plus amlodipine OR unisia Amlodipine + candesartan OR Amlodipine/ candesartan OR Amlodipine- candesartan OR Amlodipine and candesartan OR Amlodipine plus candesartan OR Amlodipine-candesartan combination)</i> OR <i>(candesartan cilexetil OR 1-(cyclohexylcarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate OR Parapres OR Kenzen OR Amias OR Blopress OR Atacand OR TCV 116 OR TCV-116 OR bilaten OR blopres OR candesar OR h 212 91 OR h 212-91 OR h212 91 OR h212-91 OR kandrozid OR mylcande OR ratacand OR tiady!)</i> AND <i>(Amlodipine OR uk 48340 OR uk48340 OR Amlodipine Besylate OR Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Amlor OR Istin OR amcard OR amdepin OR amdipin OR amilo OR amlocar OR amlodin OR amlodine OR amlodipine benzenesulfonate OR OR amlogard OR amlopine OR amlopin OR amlosyn OR amlovas OR amlow OR amodipin OR antacal OR astudar OR calchek OR cardinor OR cardiores OR cordarene OR coroval OR duactin 5 OR lipinox OR lovas OR monopina OR mydopine OR myodura OR norlopin OR normodipine OR norvas OR norvasc OR pelmec OR presilam OR sinop OR tensivask OR terloc OR uk 48340-26 OR vasocal OR Eczacibasi Brand of Amlodipine besilate OR Almirall Brand of Amlodipine Besilate OR Pfizer Brand of Amlodipine Besilate OR Mack Brand of Amlodipine Besilate))</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych</b>	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
<b>Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 35. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>Hypertension OR Arterial hypertension<sup>1,3</sup></i> 'hypertension'/exp OR hypertension OR arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) <sup>2</sup>	442578	826213	44529
#2	<i>High blood pressure OR High blood pressures OR blood pressure high OR Blood pressures high OR Blood pressures, high<sup>1,3</sup></i> high AND ('blood'/exp OR blood) AND ('pressure'/exp OR pressure) OR high AND ('blood'/exp OR blood) AND pressures OR 'blood'/exp OR blood AND ('pressure'/exp OR pressure) AND high OR 'blood'/exp OR blood AND pressures AND high OR 'blood'/exp OR blood AND pressures, AND high <sup>2</sup>	542235	10169	17828
#3	<i>Essential hypertension OR Hypertension, essential OR Essential arterial hypertension<sup>1,3</sup></i> essential AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR hypertension, AND essential OR essential AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) <sup>2</sup>	30399	10350	6715
#4	<i>Spontaneous hypertension<sup>1,3</sup></i> spontaneous AND ('hypertension'/exp OR hypertension) <sup>2</sup>	6771	12709	868
#5	<i>Idiopathic hypertension OR Hypertension, idiopathic<sup>1,3</sup></i> idiopathic AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR hypertension, AND idiopathic <sup>2</sup>	6546	13468	571
#6	<i>Hypertensive disease<sup>1,3</sup></i> hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) <sup>2</sup>	447965	144707	3200
#7	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</i>	547245	859660	56630
<b>Interwencja wnioskowana (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina)</b>				
#8	<i>(Candezek Combi OR unisia)<sup>1,2,3</sup></i> <i>(candezek AND combi OR Unisia)<sup>2</sup></i>	653	11	0
#9	<i>(amlodipine besylate plus candesartan cilixelil OR amlodipine plus candesartan cilixelil OR candesartan cilixelil plus amlodipine besilate OR candesartan cilixelil plus amlodipine besylate OR candesartan hexetil plus amlodipine)<sup>1,3</sup></i> <i>(amlodipine AND besylate AND plus AND candesartan AND cilixelil OR (amlodipine AND plus AND candesartan AND cilixelil) OR (candesartan AND cilixelil AND plus AND amlodipine AND besilate) OR (candesartan AND cilixelil</i>	5	127	10

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	<i>AND plus AND amlodipine AND besylate) OR (candesartan AND hexetil AND plus AND amlodipine)<sup>2</sup></i>			
#10	<i>(Amlodipine + candesartan OR Amlodipine/ candesartan OR Amlodipine-candesartan OR Amlodipine and candesartan OR Amlodipine plus candesartan)<sup>1</sup></i> <i>(Amlodipine and candesartan or Amlodipine plus candesartan OR Amlodipine-candesartan)<sup>3</sup></i> <i>amlodipine AND candesartan OR (amlodipine AND plus AND candesartan)<sup>2</sup></i>	141	1852	147
#11	<i>Amlodipine- candesartan combination<sup>1,3</sup></i> <i>(Amlodipine AND candesartan AND combination)<sup>2</sup></i>	49	1139	67
#12	<i>candesartan cilexetil<sup>1,2,3</sup></i>	772	727	230
#13	<i>Parapres OR Kenzen OR Amias OR Blopress OR blopres OR Atacand<sup>1,2,3</sup></i>	789	500	23
#14	<i>bilaten OR candesar OR kandrozid OR mylcande OR ratacand OR tiady<sup>1,2,3</sup></i>	1	14	1
#15	<i>TCV 116 OR TCV-116<sup>1,3</sup></i> <i>(tcv AND 116 OR 'tcv 116')<sup>2</sup></i>	792	326	10
#16	<i>h 212 91 OR h 212-91 OR h212 91 OR h212-91<sup>1,3</sup></i> <i>(h AND 212 AND 91 OR (h AND '212 91') OR (h212 AND 91) OR 'h212 91')<sup>2</sup></i>	226	2015	558
#17	<i>Amlodipine OR Amlodipine Besylate<sup>1,3</sup></i> <i>'amlodipine'/exp OR amlodipine AND besylate<sup>2</sup></i>	4891	2107	2686
#18	<i>uk 48340 OR uk48340 OR uk 48340-26<sup>1,3</sup></i> <i>'uk'/exp OR uk AND 48340 OR 'uk48340'/exp OR uk48340<sup>2</sup></i>	0	18971	0
#19	<i>Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Amlor OR Istin OR amcard OR amdepin OR amdin OR amilo OR amlocar OR amlodin OR amlodine OR amlodipine benzenesulfonate OR amlogard OR amlopine OR amlopin OR amlosyn OR amlovas OR amlow OR amodipin OR antacal OR astudar<sup>1,3</sup></i> <i>'amlodis'/exp OR amlodis OR 'astudal'/exp OR astudal OR 'norvasc'/exp OR norvasc OR 'amlor'/exp OR amlor OR 'istin'/exp OR istin OR 'amcard'/exp OR amcard OR 'amdepin'/exp OR amdepin OR 'amdin'/exp OR amdin OR 'amilo'/exp OR amilo OR 'amlocar'/exp OR amlocar OR 'amlodin'/exp OR amlodin OR 'amlodine'/exp OR amlodine OR 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND benzenesulfonate OR 'amlogard'/exp OR amlogard OR 'amlopine'/exp OR amlopine OR 'amlopin'/exp OR amlopin OR 'amlosyn'/exp OR amlosyn OR 'amlovas'/exp OR amlovas OR 'amlow'/exp OR amlow OR 'amodipin'/exp OR amodipin OR 'antacal'/exp OR antacal OR 'astudar'/exp OR astudar<sup>2</sup></i>	5100	20333	37
#20	<i>Calchek OR cardinor OR cardiorex OR cordarene OR coroval OR duactin 5 OR lipinox OR lovas OR monopina OR mydopine OR myodura OR norlopin OR normodipine OR norvas OR norvask<sup>1,3</sup></i> <i>'calchek'/exp OR calchek OR 'cardinor'/exp OR cardinor OR 'cardiorex'/exp OR cardiorex OR 'cordarene'/exp OR cordarene OR 'coroval'/exp OR coroval OR duactin AND 5 OR 'lipinox'/exp OR lipinox OR 'lovas'/exp OR lovas OR 'monopina'/exp OR monopina OR 'mydopine'/exp OR mydopine OR 'myodura'/exp OR myodura OR 'norlopin'/exp OR norlopin OR 'normodipine'/exp OR normodipine OR 'norvas'/exp OR norvas OR 'norvask'/exp OR norvask<sup>2</sup></i>	455	2341	19
#21	<i>Pelmec OR presilam OR sinop OR tensivask OR terloc OR vasocal<sup>1,3</sup></i> <i>'pelmec'/exp OR pelmec OR 'presilam'/exp OR presilam OR 'sinop'/exp OR sinop OR 'tensivask'/exp OR tensivask OR 'terloc'/exp OR terloc OR 'vasocal'/exp OR vasocal<sup>2</sup></i>	260	2314	2
#22	<i>Eczacibasi Brand of Amlodipine besilate OR Almirall Brand of Amlodipine Besilate OR Pfizer Brand of Amlodipine Besilate OR Mack Brand of Amlodipine Besilate<sup>1,3</sup></i> <i>eczacibasi AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR almirall AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR pfizer AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR mack AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate<sup>2</sup></i>	4891	0	0
#23	<i>#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 (kandesatan)</i>	1035	3477	811

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 (amlodypina)	5807	21192	2706
#25	#23 AND #24	41	186	32
#26	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #25	795	1861	151
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>				
#27	#7 AND #26	138	1580	141
#28	27*	22	37	<b>48</b>
#29	28^	<b>18</b>	<b>34</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#30	#7 AND #26	138	1580	141
#31	30**	68	179	<b>93</b>
#32	31^	<b>64</b>	<b>169</b>	-

\*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched; \*\*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; Observational Study; baza Embase = Humans, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych ani opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast, zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania kandesartanu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu medycznych baz danych: *Medline, Cochrane Library, Embase* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 36. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#1	<i>hypertension</i>	442578	826213	44529
#2	<i>antihypertensive agents</i>	262846	81538	9122
#3	<i>fixed-dose combinations</i>	2040	1644	765
#4	<i>compliance</i>	149989	253958	32523
#5	<i>adherence</i>	119360	149234	16448
#6	<i>persistence</i>	73920	92272	3342
#7	<i>adverse effects</i>	2041721	453984	169405
#8	<i>#4 OR #5 OR #6 OR #7</i>	2314904	879009	202265
#9	<i>#1 AND #2 AND #3 AND #8</i>	292	141	85
#10	<i>#9*</i>	<b>205</b>	<b>46</b>	<b>44</b>

\* zastosowane filtry: baza PubMed = data publikacji od 01.02.2008 do 25.04.2017; baza Embase = data publikacji od 2008 do 2017; AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane Central Register of Controlled Trials = data publikacji od 2008 do 2017.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

### 15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017 rok).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>8</b>
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>17</b>
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>175</b>
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>158</b>
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>11</b>
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>2</b>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>1</b>
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>703</b>
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>134</b>
<i>American Society of Hypertension (ASH)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>British Hypertension Society (BSH)</i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>0</b>
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>Candezek Combi OR (Kandesartan i Amlodypina)</i>	<b>0</b>
<i>U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a></i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>35</b>
<i>EU Clinical Trials Register; <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a></i>	#1	<i>Candesartan and Amlodipine</i>	<b>6</b>

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

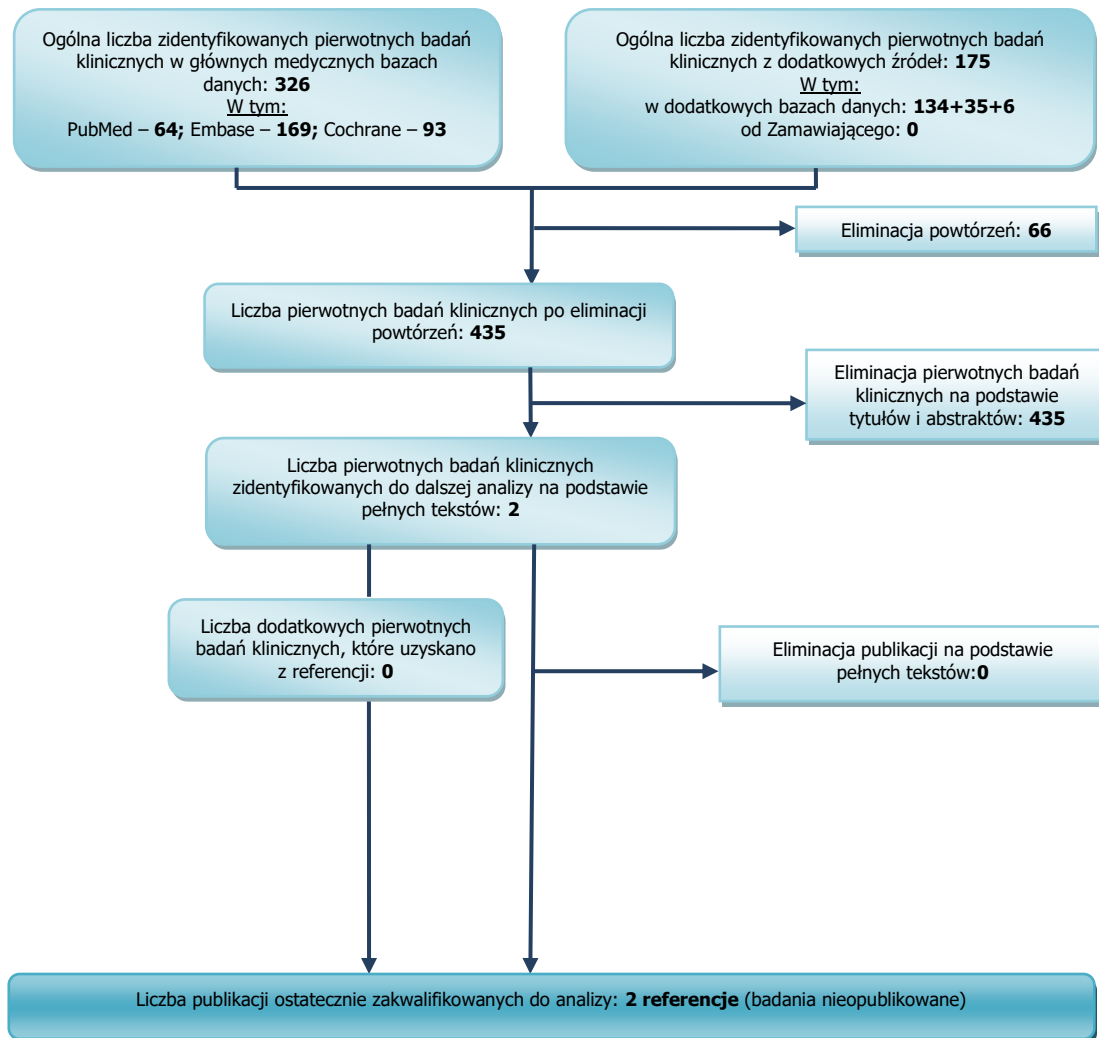
### 15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem technologii wnioskowanej



**Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.**

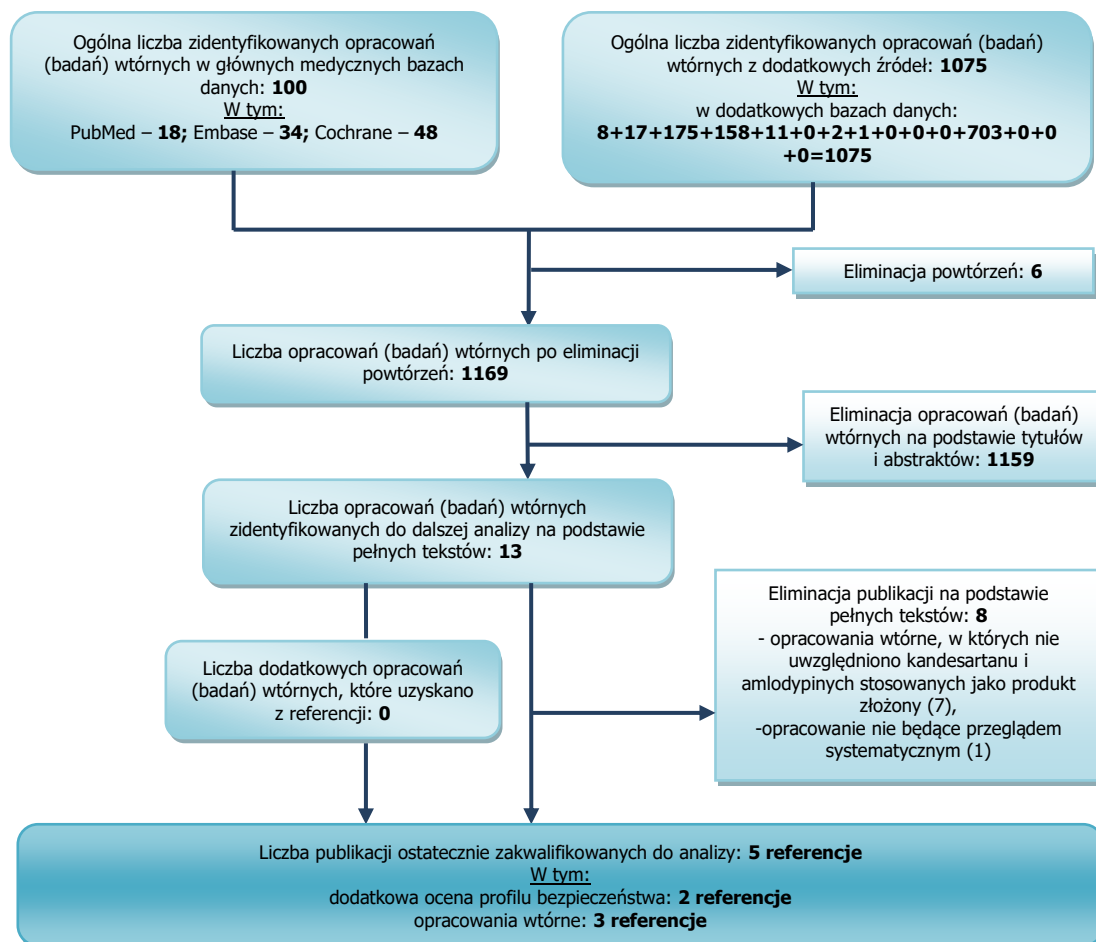
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych randomizowanych ani badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Odnaleziono jedynie dwa badania nieopublikowane dotyczące zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [27], [28].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwi ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (kandesartan + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych z zastosowaniem technologii wnioskowanej



**Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.**



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

---

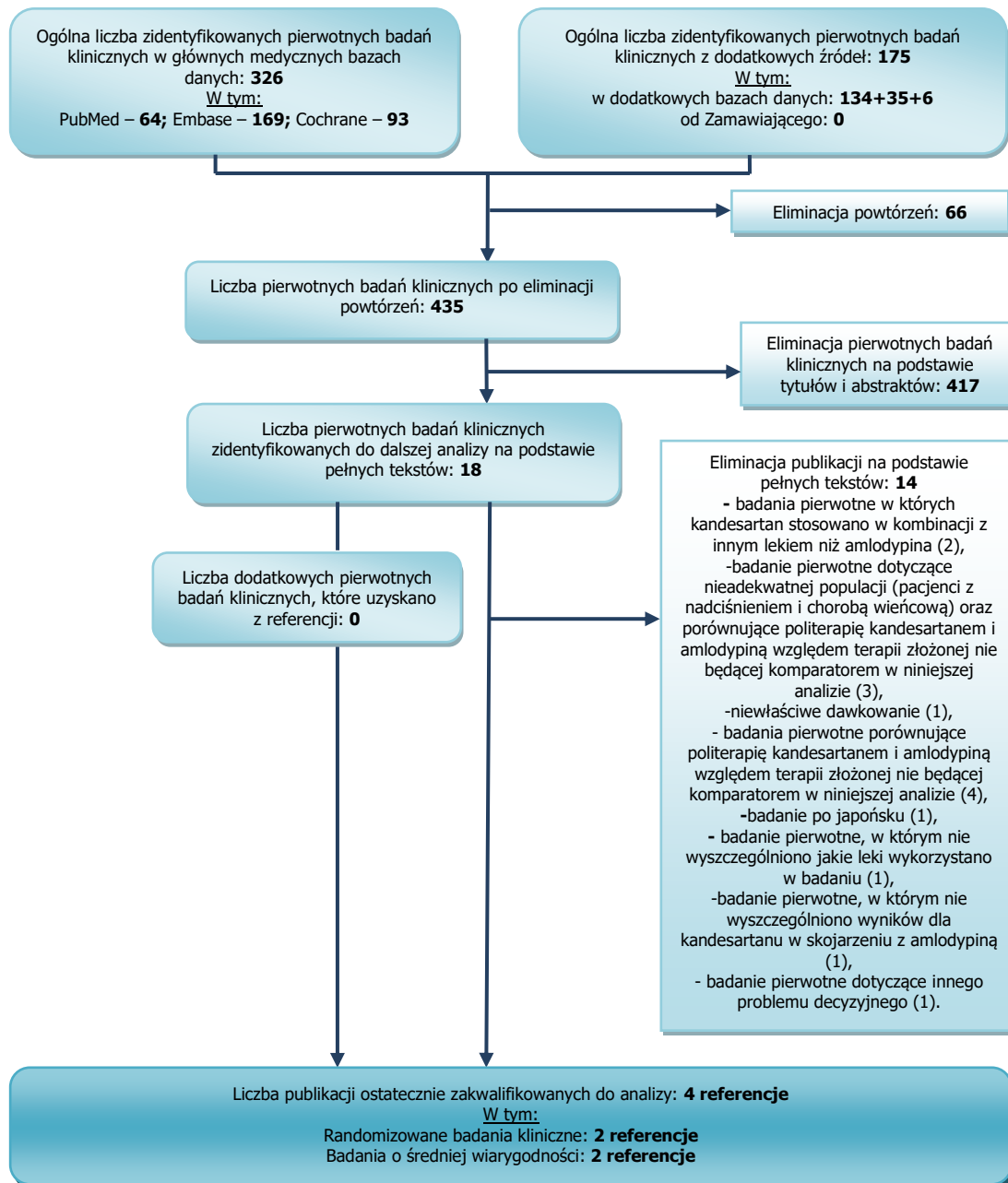


Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 2 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [25] i 1 opracowanie wtórne [26]). Dodatkowo odnaleziono 3 opracowania wtórne w których przeprowadzono metaanalizę badań dotyczących zastosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: Gupta i wsp. 2010 [6]; Bangalore i wsp. 2007 [5]; Sherill i wsp. 2012 [7].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem technologii wnioskowanej

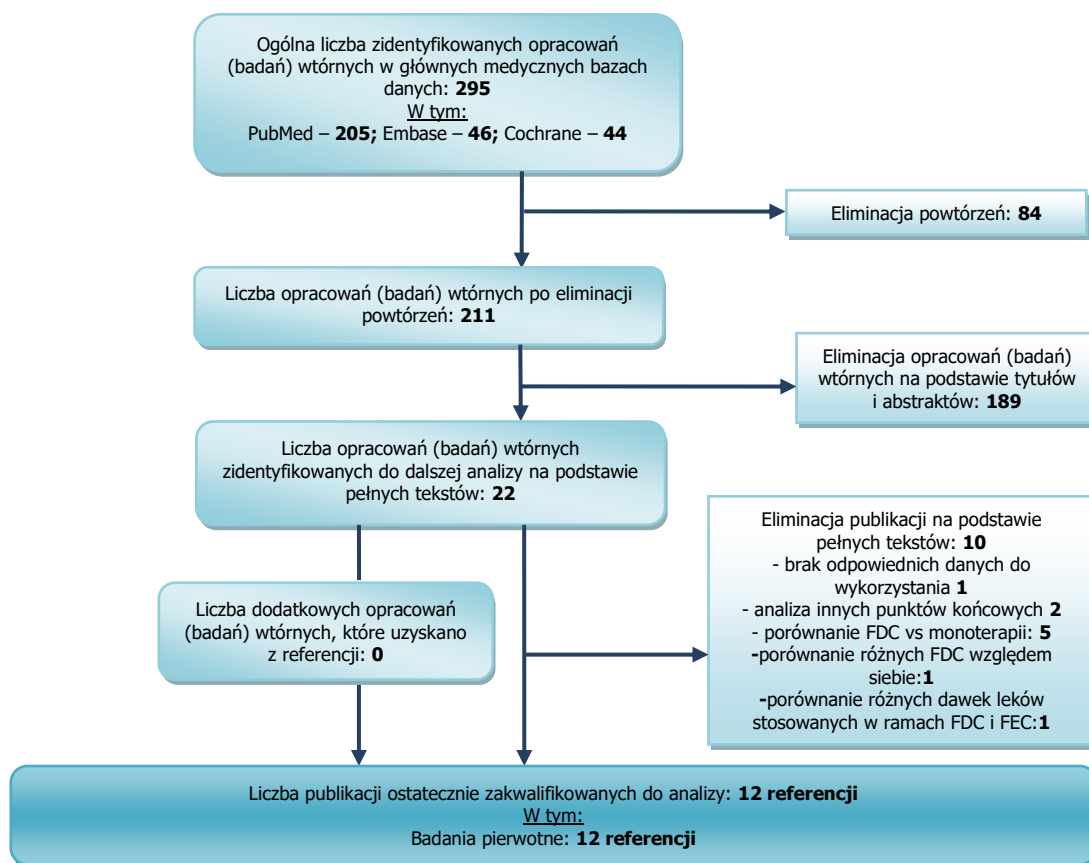


**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną stosowanych w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 4 pierwotne badania kliniczne:

- 2 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie porównujące kandesartan + amlodypina w politerapii vs monoterapia kandesartanem, monoterapia amlodypiną: [1], [2],
- 2 badania o średniej wiarygodności:
  - 1 prospektywne badanie eksperymentalne jednoramiennie dotyczące zastosowania politerapii kandesartanem i amlodypiną po uprzedniej monoterapii [3],
  - 1 prospektywne badanie eksperymentalne bez randomizacji dotyczące porównania politerapii kandesartanem i amlodypiną względem monoterapii [4].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych z zastosowaniem produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



**Schemat 4. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 12 badań pierwotnych, które zostały opublikowane po publikacji

zidentyfikowanych wcześniej 3 opracowań wtórnych z metaanalizą porównującą FDC vs FEC: [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].

## **15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki) wskazanym w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora – kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Włączono natomiast publikacje dotyczące zastosowania kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu, w dawkach zgodnych z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Candezek Combi® [25].

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których kandesartan i amlodypinę podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
  - w połączeniu z innymi lekami,
  - jako monoterapię,
  - w porównaniu do leków nie będących komparatorami,
- które dotyczyły badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W analizie klinicznej uwzględniono również zidentyfikowane publikacje dotyczące porównania produktów leczniczych złożonych z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (zawierające 2 składniki) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 38. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne, w których nie uwzględniono kandesartanu i amlodypinowych stosowanych jako produkt złożony.	[43] Kunz i wsp. 2008; [44] Huang i wsp. 2016; [45] Huang i wsp. 2017 ; [46] He i wsp. 2013; [48] Kizilirmak i wsp. 2013, [49] Lu i wsp. 2013; [50] Meredith i wsp. 2007
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym.	[47] Yasuno i wsp. 2012
Badania pierwotne w których kandesartan stosowano w kombinacji z innym lekiem niż amlodypina.	[29] Fogari i wsp. 2007; [30] Holzgreve i wsp. 2005;
Badanie pierwotne dotyczące nieadekwatnej populacji (pacjenci z nadciśnieniem i chorobą wieńcową) oraz porównujące politerapię kandesartanem i amlodypiną względem terapii złożonej nie będącej komparatorem w niniejszej analizie.	[31] Koyanagi i wsp. 2010; [32] Yamaguchi i wsp. 2010; [33] Koyanagi i wsp. 2013
Badanie pierwotne dotyczące nieadekwatnej populacji (pacjenci z nadciśnieniem i cukrzycą), w którym amlodypina w skojarzeniu z kandesartanem stosowana była w dawce niezgodnej z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Candezek Combi.	[34] Okura i wsp. 2006
Badania pierwotne porównujące politerapię kandesartanem i amlodypiną względem terapii złożonej nie będącej komparatorem w niniejszej analizie.	[35] Shimosawa i wsp. 2007; [36] Susa i wsp. 2016 ; [37] Wakabayashi i wsp. 2013; [38] Daikuhara i wsp. 2012
Badanie pierwotne opublikowane w języku japońskim.	[39] Yamaguchi i wsp. 2011
Badanie pierwotne, w którym nie wyszczególniono jakie leki wykorzystano w badaniu.	[40] Kuriyama i wsp. 2002;
Badanie pierwotne, w którym nie wyszczególniono wyników dla kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną.	[41] Kato i wsp. 2015
Badanie pierwotne dotyczące innego problemu decyzyjnego (badanie dotyczące tritacji dawki).	[42] MacGregor i wsp. 2006
Badania pierwotne dotyczące porównania FDC względem monoterapii.	[51] Bansal i wsp. 2014; [53] Giles i wsp. 2014; [54] Ihm i wsp. 2016; [57] Park i wsp 2016; [58] Zhu i wsp. 2014
Badania pierwotne, w których nie analizowano adekwatnych do analizy punktów końcowych.	[52] Hatalova i wsp. 2016; [56] Nadhazi i wsp. 2016;
Badanie pierwotne dotyczące porównania dwóch różnych FDC względem siebie.	[55] Motozato i wsp. 2016
Brak odpowiednich danych do wykorzystania.	[59] Kumagai i wsp. 2013
Porównanie różnych dawek leków stosowanych w ramach FDC i FEC.	[60] Hu i wsp. 2016

### 15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [65].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



#### 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 39. Charakterystyka badań z randomizacją dotyczących zastosowania kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną (politerapia) względem monoterapi amlodypiną, monoterapi kandesartanem.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Farsang i wsp. 2001 [1]</b>	Badanie RCT wieloośrodkowe (42 ośrodki we Francji, Węgrzech, Polsce, Południowej Afryce oraz Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i> względem placebo, typu IIA <sup>^</sup> .	Pacjenci w wieku od 21 do 81 lat cierpiący na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których wartość ciśnienia rozkurczowego mieści się w zakresie od 95 do 114 mm Hg.  Wszyscy pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie badania placebo (ang. <i>run-in period</i> ). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup: Grupa badana I: kandesartan cileksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie (N=89); Grupa badana II: kandesartan cileksetylu 8 mg raz dziennie (N=85); Grupa badana III: amlodypina 5 mg raz dziennie (N=84); Grupa kontrolna: placebo (N=83).	Okres leczenia i obserwacji: 8 tygodni	Brak informacji o liczbie utraconych pacjentów z okresu leczenia i obserwacji.	-przestrzeganie zaleceń (ang. <i>compliance</i> ), -średnia zmiana ciśnienia krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego (pomiar w pozycji stojącej oraz siedzącej) względem wartości wstępnych, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej <90 mm Hg po 8 tygodniach leczenia), -tętno w pozycji stojącej oraz siedzącej, -tolerancja leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku 21-81 lat z pierwotnym nadciśnieniem, a rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej w zakresie 95-114 mm Hg.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci z wtórnym nadciśnieniem lub powodowanym nowotworem, -pacjenci z skurczowym ciśnieniem krwi w pozycji siedzącej $\geq 200$ mm Hg, -pacjenci z istotnymi chorobami serca, wątroby lub nerek, -kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym nie stosującej skutecznej antykoncepcji.
<b>Rakugi i wsp. 2012 [2]</b>	Badanie RCT wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii), podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i> względem placebo, typu IIA <sup>^</sup> .	Pacjenci w wieku $\geq 20$ lat z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem.  Wszyscy pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie badania placebo (ang. <i>run-in period</i> ). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup: Grupa badana I: kandesartan cileksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie (N=101); Grupa badana II: kandesartan cileksetylu 8 mg raz dziennie (N=100); Grupa badana III: amlodypina 5 mg	Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni	łącznie badania nie ukończyło 19/444 pacjentów brak informacji o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji.	-średnia zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi (pomiar w pozycji siedzącej) względem wartości wstępnych, -odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (pacjenci ze spadkiem skurczowego ciśnienia krwi $\geq 20$ mm Hg oraz spadkiem rozkurczowego ciśnienia krwi o $\geq 10$ mm Hg lub pacjenci z skurczowym ciśnieniem krwi $< 130$ mm Hg oraz	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku $\geq 20$ lat z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem, -pacjenci z skurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie $\geq 140$ do $< 180$ mm Hg, -pacjenci z rozkurczowym ciśnieniem krwi mierzonym w pozycji siedzącej w zakresie $\geq 90$ do $< 110$ mm Hg.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci z wtórnym nadciśnieniem lub powodowanym nowotworem, -pacjenci z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi $\geq 180$ mm Hg; rozkurczowe ciśnienie

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		raz dziennie (N=100); Grupa badana IV: kandesartan cileksetylu 4 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie (N=35); Grupa badana V: kandesartan cileksetylu 4 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie (N=36); Grupa badana VI: kandesartan cileksetylu 8 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie (N=36); Grupa kontrolna: placebo (N=36).			rozkurczowym ciśnieniem krwi <85 mm Hg), -odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu (skurczowe ciśnienie krwi <130 mm Hg oraz rozkurczowe ciśnienie krwi <85 mm Hg, -tolerancja leczenia.	krwi $\geq 110$ mm Hg), -pacjenci z istotnymi chorobami serca, wątroby lub nerek, hiperkalcemią, nowotworami.

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

**Tabela 40. Charakterystyka badań o średniej wiarygodności.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Nishio i wsp. 2011 [3]</b>	Prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne typu: IID <sup>^</sup> .  Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z nadciśnieniem, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną).  Pacjenci przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania otrzymywali monoterapię kandesartanem cileksetylu w dawce 8 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg, a następnie otrzymywali politerapię (kandesartanem cileksetylu 8 mg + amlodypiną 5 mg, raz dziennie rano) przez 12 tygodni. - N=21.  Niektóre wyniki w badaniu przedstawiono oddzielnie w zależności od stosowanej uprzednio monoterapii.	Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 tygodni.	Brak danych	-skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej, -redukcja skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, -odsetek pacjentów którzy uzyskali planowane ciśnienie krwi, -profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z skurczowym ciśnieniem krwi w pozycji siedzącej >130 mm Hg lub z rozkurczowym ciśnieniem krwi w pozycji siedzącej >80 mm Hg w trakcie monoterapii, -pismemna zgoda na udział w badaniu.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.
<b>Maeda i</b>	Prospektywne badanie	Pacjenci z łagodnym do	Okres leczenia i	Brak danych	-skurczowe ciśnienie krwi,	<u>Kryteria włączenia:</u>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>wsp. 2012 [4]</b>	eksperymentalne bez randomizacji, typu: IIC <sup>^</sup> .  Ocena w skali NOS: średnia	umiarkowanego nadciśnieniem, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną).  Grupa badana I: pacjenci otrzymujący przez co najmniej 4 tygodnie monoterapię amlodypiną, a następnie leczeni w ramach politerapii kandesartanem cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg przez 12 tygodni (N=10).  Grupa badana II: pacjenci otrzymujący przez co najmniej 4 tygodnie monoterapię kandesartanem cyleksetylu, a następnie leczeni w ramach politerapii kandesartanem cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg przez 12 tygodni (N=10).	obserwacji wynosił 12 tygodni.		-puls, -funkcje nerek, wątroby, serca, wrażliwość na insulinę.	-pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia w trakcie monoterapii (kandesartanem lub amlodypiną).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci z ciężkim nadciśnieniem (skurczowe ciśnienie krwi >180mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >110 mm Hg), -pacjenci z niewydolnością nerek, -kobiety w ciąży lub karmiące, -pacjenci ze znaczącymi chorobami serca, -pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby, -nadwrażliwość na któryś z leków.

<sup>^</sup> Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Farsang i wsp. 2001 [1] (przedstawiono charakterystykę jedynie dla grupy stosującej politerapię oraz dla grup otrzymujących monoterapię).**

Cecha		Kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg N=89	Kandesartan cyleksetylu 8 mg N=85	Amlodypina 5 mg N=84
<b>Płeć męska – n</b>		59	63	55
<b>Płeć żeńska – n</b>		30	22	29
<b>Rasa - n</b>	<b>Kaukaska</b>	83	81	80
	<b>Czarna</b>	1	1	1
	<b>Azjatycka</b>	3	1	0
	<b>Inna</b>	2	2	3
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>		52 (10)	51 (11)	54 (11)



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>	<b>pomiar w pozycji stojącej</b>	164,9 (16,3)	161,8 (14,1)	164,8 (15,7)
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>		103,4 (5,6)	102,1 (4,6)	102,5 (5,1)
<b>Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>	<b>pomiar w pozycji siedzącej</b>	163,0 (19,5)	159,0 (18,4)	161,2 (16,8)
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>		105,5 (10,7)	104,1 (9,8)	104,8 (9,6)
Grupy porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów.				

Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Rakugi i wsp. 2012 [2] (przedstawiono charakterystykę jedynie dla grupy stosującej politerapię w dawkach zgodnych z ChPL Candezek Combi oraz dla grup otrzymujących monoterapię).

<b>Cecha</b>	<b>Kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg N=101</b>	<b>Kandesartan cyleksetylu 8 mg N=100</b>	<b>Amlodypina 5 mg N=100</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>	56,6 (10,8)	56,9 (11,3)	56,7 (9,7)	
<b>Płeć męska – n(%)</b>	60 (59,4)	67 (67,0)	64 (64,0)	
<b>Waga (kg) – średnia (SD); zakres</b>	65,3 (12,7) 41,2-116,5	70,4 (13,1) 46,0-126,0	67,8 (14,0) 40,0-111,0	
<b>Wskaźnik masy ciała (BMI) – średnia (SD)</b>	25,1 (3,6)	26,7 (4,1)	25,7 (4,1)	
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>	95,3 (4,9)	96,6 (5,0)	95,7 (4,8)	
<b>Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia (SD)</b>	152,3 (10,5)	154,6 (11,2)	153,0 (10,0)	
<b>Puls (uderzenia/minutę) – średnia (SD)</b>	72,4 (10,2)	72,4 (9,5)	70,5 (8,5)	
<b>Aktywność reniny w osoczu (ng/ml/h) – średnia (SD)</b>	0,6 (0,5)	0,8 (0,7)	0,7 (0,6)	
<b>Komplikacje – n (%)</b>	<b>Choroby układu</b>	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)
	<b>Choroby układu sercowo-naczyniowego</b>	7 (7,5)	10 (11,9)	12 (13,2)
	<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	11 (11,8)	13 (15,5)	5 (5,5)
	<b>Zaburzenia wątroby</b>	21 (22,6)	23 (27,4)	20 (22,0)
	<b>Cukrzyca</b>	28 (30,1)	21 (25,0)	18 (19,8)

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<b>Dyslipidemia</b>	50 (53,8)	55 (65,5)	50 (54,9)
<b>Wcześniejsze leczenie nadciśnienia ogółem – n(%)</b>		73 (72,3)	26 (72,2)	26 (74,3)
<b>Wcześniejsze leczenie blokerem receptora angiotensyny – n(%)</b>		29 (39,7)	13 (50,0)	15 (57,7)
<b>Wcześniejsze leczenie blokerem kanału wapniowego – n(%)</b>		54 (74,0)	15 (57,7)	13 (50,0)
<b>Wcześniejsze leczenie inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę – n(%)</b>		7 (9,6)	2 (7,7)	2 (7,7)
Grupy porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów.				

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Nishio i wsp. 2011 [3].

Cecha	Pacjenci stosujący wcześniej amlodypinę N=8	Pacjenci stosujący wcześniej kandesartan cyleksetylu N=13
<b>Wiek (lata) – średnia ± SD</b>	68,0 ± 10,5	57,9 ± 17,6
<b>Płeć męska – n(%)</b>	6 (75,0%)	8 (61,5%)
<b>Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia ± SD</b>	154,6 ± 7,6	151,9 ± 11,6
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) – średnia ± SD</b>	80,4 ± 14,7	93,2 ± 13,2
<b>Poziom aminotransferazy asparaginianowej w surowicy (jednostki międzynarodowe/l) - średnia ± SD</b>	23,3 ± 4,7	32,9 ± 24,3
<b>Poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (jednostki międzynarodowe/l) - średnia ± SD</b>	18,8 ± 4,44	48,0 ± 55,1
<b>Poziom azotu mocznikowego we krwi (mmol/l) - średnia ± SD</b>	946,7 ± 261,5	934,6 ± 286,3
<b>Poziom kreatyniny (μmol/l)</b>	69,4 ± 14,9	70,6 ± 16,1
<b>Stężenie sodu (mmol/l)</b>	141,5 ± 1,8	143,4 ± 1,1
<b>Stężenie potasu (mmol/l)</b>	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,5
<b>Stężenie chloru (mmol/l)</b>	102,5 ± 3,1	105,1 ± 1,1
Grupy porównywalne pod względem płci i wieku i parametrów laboratoryjnych. Stwierdzono jedynie istotne statystycznie (p<0,05) różnice pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi.		

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa populacji badania Maeda i wsp. 2012 [4].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjenci stosujący wcześniej amlodypinę N=10	Pacjenci stosujący wcześniej kandesartan cyleksetylu N=10
Płeć męska/żeńska – n/n		7/3	5/5
Wiek (lata) – średnia ± SD		63,1 ± 3,1	60,8 ± 5,2
Przewlekłe choroby nerek (stadium 1-3) - n		5	6
Przewlekłe choroby nerek -n	Stadium 1	0	1
	Stadium 2	2	4
	Stadium 3	3	1
Cukrzyca - n		1	1
Indeks masy ciała (kg/m <sup>2</sup> ) – średnia ± SD		25,3 ± 1,1	25,9 ± 1,8
Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) - średnia ± SD		152 ± 1	154 ± 1
Rozkurczowe ciśnienie krwi – średnia ± SD		87 ± 4	91 ± 2
Puls (uderzenia/minutę) – średnia ± SD		75 ± 1	74 ± 1
Skurczowe ciśnienie krwi mierzone w domu rano (mm Hg) – średnia ± SD		148 ± 1	151 ± 1
Rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone w domu rano (mm Hg) – średnia ± SD		86 ± 1	88 ± 1
Funkcje nerek	Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (mg/g-Cr) – średnia ± SD	374 ± 190	373 ± 150
	Szybkość filtracji kłębuszkowej (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) – średnia ± SD	73,9 ± 7,3	72,6 ± 5,3
Poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (pg/ml) – średnia ± SD		13,9 ± 2,4	33,8 ± 9,3
Wskaźnik kostka-ramię (cm/s) – średnia ± SD		1953 ± 122	1871 ± 91
Wskaźnik augmentacji (%) - średnia ± SD		84 ± 3	92 ± 6
Centralne skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) - średnia ± SD		159 ± 5	171 ± 5
Wskaźnik metabolizmu glukozy (ang. <i>homeostasis model assessment ratio</i> ) - średnia ± SD		3,7 ± 0,7	4,1 ± 0,7
Grupy porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów.			

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O ŚREDNIEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania produktu złożonego kandesartan + amlodypina (kapsułki twarde) w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) lub porównujących bezpośrednio kandesartan i amlodypinę podawane w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z kandesartanem lub amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o średniej wiarygodności (prospektywne eksperymentalne) [3], [4] dotyczące zastosowania kandesartanu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań klinicznych oceniających efektywność praktyczną (badań obserwacyjnych lub opisowych) dotyczących zastosowania politerapii kandesartan + amlodypina.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o średniej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o średniej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

**Tabela 45. Analiza wyników i wniosków z badań o średniej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną.**

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<b>Badania prospektywne</b>	
<b>Nishio i wsp. 2011 [3]</b>	
<p>Celem badania była ocena efektywności klinicznej oraz tolerancji leczenia politerapią kandesartanem i amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano kontroli ciśnienia krwi podczas leczenia monoterapią kandesartanem lub amlodypiną. W badaniu wzięło udział 21 pacjentów z nadciśnieniem. Pacjenci przed rozpoczęciem badania otrzymywali leczenie kandesartanem 8 mg/dzień (n=13) lub amlodypiną 5 mg/dzień (n=8). Po rozpoczęciu badania pacjenci otrzymywali politerapię kandesartanem 8 mg + amlodypiną 5 mg, raz dziennie przez 12 tygodni. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po zastosowaniu politerapii obserwowano istotną statystycznie redukcję skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej zarówno u pacjentów leczonych wcześniej zarówno kandesartanem w monoterapii jak i amlodypiną w monoterapii. W grupie leczonej uprzednio kandesartanem w monoterapii, po zastosowaniu politerapii obserwowano również istotną statystycznie redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, natomiast u pacjentów stosujących uprzednio monoterapię amlodypiną nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zakładany poziom ciśnienia krwi wzrósł z 4% obserwowanych na początku badania do 58% po 12-tygodniach stosowali politerapii.</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, że terapia kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną jest zarówno bezpieczna jak i skuteczna w redukcji</p>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr laboratoryjny		Kandesartan +amlodypina		Wartość p* dla różnicy pomiędzy grupami
		Pacjenci stosujący wcześniej amlodypinę N=8	Pacjenci stosujący wcześniej kandesartan cyleksetylu N=13	
Poziom aminotransferazy asparaginianowej w surowicy (jednostki międzynarodowe/l) - średnia ± SD	wyściowe	23,3 ± 4,7	32,9 ± 24,3	0,231
	po 12 tygodniach leczenia	21,5 ± 3,4	24,4 ± 10,8	0,462
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,469	0,282	-
Poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (jednostki międzynarodowe/l) - średnia ± SD	wyściowe	18,8 ± 4,44	48,0 ± 55,1	0,212
	po 12 tygodniach leczenia	13,8 ± 1,7	32,5 ± 27,3	0,223
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,113	0,311	-
Poziom azotu mocznikowego we krwi (mmol/l) - średnia ± SD	wyściowe	946,7 ± 261,5	934,6 ± 286,3	0,804
	po 12 tygodniach leczenia	797,0 ± 185,6	839,4 ± 232,2	0,372
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,464	0,069	-
Poziom kreatyniny (μmol/l)	wyściowe	69,4 ± 14,9	70,6 ± 16,1	0,700
	po 12 tygodniach leczenia	70,1 ± 10,5	73,5 ± 8,8	0,523
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,539	0,272	-
Stężenie sodu (mmol/l)	wyściowe	141,5 ± 1,8	143,4 ± 1,1	0,225
	po 12 tygodniach leczenia	143,4 ± 1,1	141,5 ± 2,4	0,180
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,130	0,018	-
Stężenie potasu (mmol/l)	wyściowe	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,5	0,389
	po 12 tygodniach leczenia	4,5 ± 0,3	4,0 ± 0,3	0,372
Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji		0,130	0,670	-
Stężenie chloru (mmol/l)	wyściowe	102,5 ± 3,1	105,1 ± 1,1	0,134
	po 12 tygodniach	103,0 ± 1,0	104,5 ± 1,4	0,035

ciśnienia krwi już po 12 tygodniach leczenia pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia krwi w trakcie monoterapii jednym z badaniach leków.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



leczenia				
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		0,890	0,180	-
*wartości p podane w publikacji referencyjnej				
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem funkcji wątroby oraz nerek pomiędzy analizowanymi subgroupami pacjentów po zakończeniu 12-tygodni politerapii kandesartanem i amlodypiną.				
<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>				
Politerapia kandesartanem i amlodypiną była dobrze tolerowana przez pacjentów. U żadnego chorego nie stwierdzono występowania efektów ubocznych jak i zdarzeń niepożądanych.				
<b>Meada i wsp. 2012 [4]</b>				
Cele badania było zbadanie korzyści płynących z terapii kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną w zakresie ciśnienia krwi oraz funkcji narządów u Japończyków z nadciśnieniem, którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia krwi podczas monoterapii kandesartanem lub amlodypiną. W badania wzięło udział 20 pacjentów. Badanie składało się z trwającego 4 tygodnie okresu stosowania monoterapii kandesartanem (N=10) lub amlodypiną (N=10), a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali politerapię (kandesartan 8 mg + amlodypina 5 mg) przez 12 tygodni.				
<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>				
Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów, jak i osobno dla pacjentów po uprzedniej monoterapii kandesartanem i osobno dla pacjentów po uprzedniej monoterapii amlodypiną.				
Zastosowanie kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną wiązało się z uzyskaniem istotnego spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (zarówno mierzonego w domu jak i przez klinicystę w ośrodku) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Dodatkowo, zastosowanie terapii skojarzonej wiązało się z uzyskaniem istotnej redukcji wydalania albuminy z moczem bez równoczesnego spadku szybkości filtracji kłębuszkowej. Dodatkowo odnotowano również istotną poprawę wskaźnika kostka-ramię, centralnego skurczowego ciśnienia krwi oraz wrażliwości na insulinę. U pacjentów leczonych politerapią którzy wcześniej otrzymywali monoterapię kandesartanem obserwowano większą redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi niż w grupie pacjentów stosujących wcześniej monoterapię amlodypiną.				
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>Kandesartan + amlodypina</b>		
		<b>Wszyscy pacjenci bez względu na rodzaj wcześniejszej monoterapii N=20</b>	<b>Pacjenci stosujący wcześniej amlodypinę N=10</b>	<b>Pacjenci stosujący wcześniej kandesartan cyleksetylu N=10</b>
<b>Skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) - średnia ± SD</b>	wyjściowe	153,2 ± b.d.	152 ± 1	154 ± 1
	12 tygodni	135,1 ± b.d.	137,0 ± b.d.	133,2± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi – średnia ± SD</b>	wyjściowe	89,2 ± b.d.	87 ± 4	91 ± 2
	12 tygodni	78,0 ± b.d.	80,2± b.d.	97,8 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Skurczowe ciśnienie krwi mierzone w domu rano (mm Hg) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	149,5± b.d.	148 ± 1	151 ± 1
	12 tygodni	132,4± b.d.	132,6 ± b.d.	132,2± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone w domu rano (mm Hg) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	86,8± b.d.	86 ± 1	88 ± 1
	12 tygodni	76,4± b.d.	77,6± b.d.	75,2± b.d.

Uzyskane wyniki wskazują, że że terapia kandesartanem w skojarzeniu z amlodypiną jest skuteczna w redukcji ciśnienia krwi u pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia krwi w trakcie monoterapii jednym z badaniach leków.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (mg/g-Cr) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	373 ± b.d.	374 ± 190	373 ± 150
	12 tygodni	105 ± b.d.	91 ± b.d.	118 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Szybkość filtracji kłębuszkowej (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	73,3 ± b.d.	73,9 ± 7,3	72,6 ± 5,3
	12 tygodni	71,8 ± b.d.	74,5 ± b.d.	69,2 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>
<b>Poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (pg/ml) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	26 ± b.d.	13,9 ± 2,4	33,8 ± 9,3
	12 tygodni	16 ± b.d.	13 ± b.d.	20 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&gt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Wskaźnik kostka-ramię (cm/s) – średnia ± SD</b>	wyjściowe	1912 ± b.d.	1953 ± 122	1871 ± 91
	12 tygodni	1790 ± b.d.	1891 ± b.d.	1689 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,01</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Centralne skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg) - średnia ± SD</b>	wyjściowe	165,2 ± b.d.	159 ± 5	171 ± 5
	12 tygodni	149,8 ± b.d.	153,1 ± b.d.	147,0 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,05</b>	<b>&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Wskaźnik metabolizmu glukozy (ang. <i>homeostasis model assessment ratio</i>) - średnia ± SD</b>	wyjściowe	3,9 ± b.d.	3,7 ± 0,7	4,1 ± 0,7
	12 tygodni	2,6 ± b.d.	2,2 ± b.d.	2,9 ± b.d.
<b>Wartość p* dla różnicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością po 12 tygodniach obserwacji</b>		<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,5</b>	<b>&lt;0,05</b>

\*wartości p podane w publikacji referencyjnej

Punkt końcowy	Kandesartan + amlodypina		Wartość p* dla różnicy pomiędzy grupami
	Pacjenci stosujący wcześniej amlodypinę N=10	Pacjenci stosujący wcześniej kandesartan cyleksetylu N=10	
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mm Hg) po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia	-15,4	-20,8	=0,0501
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (mm Hg) po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia	-6,8	-15,6	<b>&lt;0,01</b>
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mm Hg) mierzonego w	-15,8	-18,4	>0,05

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>domu rano po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia</b>			
<b>Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (mm Hg) mierzonych w domu rano po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia</b>	-8,4	-12,4	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (mg/g-Cr) po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia</b>	-282,9	-254,4	>0,05
<b>Zmiana szybkości filtracji kłębuszkowej (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych - średnia</b>	0,6	-3,4	>0,05

\*wartości p podane w publikacji referencyjnej

**PROFIL BEZPIECZEŃSTWA**  
Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

## 15.6. MOŻLIWOŚĆ PRZEPROWADZENIA METAANALIZY

Tabela 46. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
<b>Farsang i wsp. 2001 [1]</b>	Badanie RCT wieloośrodkowe (42 ośrodki we Francji, Węgrzech, Polsce, Południowej Afryce oraz Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, kontrolowane placebo.	Pacjenci w wieku od 21 do 81 lat cierpiący na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których wartość ciśnienia rozkurczowego mieści się w zakresie od 95 do 114 mm Hg.	Wszyscy pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie badania placebo (ang. <i>run-in period</i> ). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup: Grupa badana I: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie (N=89); Grupa badana II: kandesartan cyleksetylu 8 mg raz dziennie (N=85); Grupa badana III: amlodypina 5 mg raz dziennie (N=84); Grupa kontrolna: placebo (N=83).	Okres leczenia i obserwacji: 8 tygodni	-przestrzeganie zaleceń (ang. <i>compliance</i> ), -średnia zmiana ciśnienia krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego (pomiar w pozycji stojącej oraz siedzącej) względem wartości wstępnych, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej <90 mm Hg po 8 tygodniach leczenia), -tętno w pozycji stojącej oraz siedzącej, -tolerancja leczenia.
<b>Rakugi i wsp. 2012 [2]</b>	Badanie RCT wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii), podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, kontrolowane placebo.	Pacjenci w wieku ≥20 lat z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem.	Wszyscy pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie badania placebo (ang. <i>run-in period</i> ). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup: Grupa badana I: kandesartan cyleksetylu 8 mg +	Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni	-średnia zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi (pomiar w pozycji siedzącej) względem wartości wstępnych, -odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (pacjenci ze spadkiem skurczowego ciśnienia krwi ≥20 mm Hg oraz spadkiem rozkurczowego ciśnienia krwi o ≥10 mm Hg lub pacjenci z skurczowym ciśnieniem krwi <130 mm Hg oraz rozkurczowym ciśnieniem krwi <85 mm Hg), -odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek ciśnienia krwi do



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



			<p>amlodypina 5 mg raz dziennie (N=101);                  Grupa badana II: kandesartan cyleksetylu 8 mg raz dziennie (N=100);                  Grupa badana III: amlodypina 5 mg raz dziennie (N=100);                  Grupa badana IV: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie (N=35);                  Grupa badana V: kandesartan cyleksetylu 4 mg + amlodypina 5 mg raz dziennie (N=36);                  Grupa badana VI: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 2,5 mg raz dziennie (N=36);                  Grupa kontrolna: placebo (N=36).</p>		<p>prawidłowego poziomu (skurczowe ciśnienie krwi &lt;130 mm Hg oraz rozkurczowe ciśnienie krwi &lt;85 mm Hg, -tolerancja leczenia.</p>
--	--	--	---	--	---

**Komentarz:**

Ze względu na podobieństwa pomiędzy badaniami w zakresie: metodyki badań (wieloośrodkowe badania RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, kontrolowane placebo), analizowanej populacji pacjentów (dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym), okresu leczenia (8 i 12 tygodni) oraz stosowanej dawki leków zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg vs kandesartan cyleksetylu 8 mg vs amlodypina 5 mg) przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Farsang i wsp. 2001 [1] i Rakuji i wsp. 2012 [2] jest możliwe w zakresie wspólnych punktów końcowych.

## 15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Candezek Combi® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pazopanibu w analizowanym wskazaniu.**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[27]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02969265 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase-3 Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Efficacy and Safety Study Evaluating the Fixed-Dose Combination of Candesartan Plus Amlodipine (8/5 mg) in Chinese Subjects With Mild/Moderate Essential Hypertension, Who Do Not Achieve Target Blood Pressure Following Treatment With Amlodipine 5 mg Monotherapy <u>Sponsor badania:</u> Takeda	Badanie interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym. Cel badania: leczenie	Badanie w toku, ale nie rekrutuje pacjentów.	Pacjenci z nadciśnieniem.	370 osoby.	Grupa badana I: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 5 mg produkt złożony. Grupa badana II: amlodypina 5 mg. <u>Czas trwania terapii:</u> 8 tygodni.	Maj 2017/ czerwiec 2018.
[28]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02068495 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Unisia Combination Tablets LD, HD Special Drug Use Surveillance "Hypertension: Long-Term Use". <u>Sponsor badania:</u> Takeda	Prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe.	Badanie zakończone.	Pacjenci z nadciśnieniem.	3409	Grupa badana: kandesartan cyleksetylu 8 mg + amlodypina 2,5 lub 5 mg produkt złożony (produkt leczniczy Unisia).	Czerwiec 2010/ maj 2013

## 15.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Farsang i wsp. 2001 [1].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowano randomizację blokową
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowano komputerową randomizację
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i> ), prowadzone metodą podwójnie pozorowanej próby (ang. <i>double dummy</i> ).
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	<i>Cytat:</i> „podwójnie zamaskowane”. <i>Komentarz:</i> Prawdopodobnie przeprowadzono podwójne zamaskowanie próby.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego	Komentarz: Brak informacji o liczbie pacjentów utraconych z badania.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Rakugi i wsp. 2012 [2].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowano randomizację na podstawie pomiaru poziomu reniny w osoczu.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego	Brak informacji o sposobie randomizacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i> ).
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	<i>Cytat:</i> „podwójnie zamaskowane”. <i>Komentarz:</i> Prawdopodobnie przeprowadzono podwójne zamaskowanie próby.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego	Komentarz: Brak informacji o liczbie pacjentów utraconych z badania.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 50. Ocena jakości badań będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [107].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Nishio i wsp. 2011 [3]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)*
Ocena maksymalna	<b>0-8 punktów</b>	<b>5 punktów</b>

\*w zależności od stosowanej uprzednio monoterapii;

## 15.10. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH W SKALI NOS

Tabela 51. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena badań uwzględnionych w zasadniczej części analizy.

Pytanie		Badanie	
Referencja		Maeda i wsp. 2012 [4]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	* dorośli pacjenci z łagodnym nadciśnieniem
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie	
Referencja		Maeda i wsp. 2012 [4]	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
		Nie	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	leczenie amlodypiną lub kandesartanem cyleksetylu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 52. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Sherill i wsp. 2011 [7] (tylko te badania, które nie zostały uwzględnione i ocenione w ramach przeglądu systematycznego Gupta i wsp. 2010 [6]).**

Pytanie			Badanie				
Referencja			Brixner i wsp. 2008 [20]	Dickson i wsp. 2008 [21]	Hess i wsp. 2008 [22]	Sheya i wsp. 2009 [23]	Yang i wsp. 2010 [24]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak					
		Nie	*	*	*	*	*
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	*leczenie walsartanem w skojarzeniu z HCTZ (politerapia)	* (leczenie DHP CCB w skojarzeniu z ACEI)	* (leczenie ARB w skojarzeniu z HCTZ; ACEI w skojarzeniu z HCTZ lub ACEI w skojarzeniu z CCB)	* (leczenie ACEI w skojarzeniu z HCTZ; ACEI w skojarzeniu z CCB)

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie					
Referencja		Brixner i wsp. 2008 [20]	Dickson i wsp. 2008 [21]	Hess i wsp. 2008 [22]	Sheya i wsp. 2009 [23]	Yang i wsp. 2010 [24]	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki						
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*(badanie retrospektywne)	*(badanie retrospektywne)	*(badanie retrospektywne)	*(badanie retrospektywne)	*(badanie retrospektywne)
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
		Brak informacji					

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 53. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena wiarygodności nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017.**

Pytanie		Badanie				
Referencja		[8] Zeng i wsp. 2010	[9] Ferrario i wsp. 2013	[10] Bronsert i wsp. 2013	[11] Erdoğan i wsp. 2016	[12] Gadzhanov i wsp. 2016
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej				

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie					
		[8] Zeng i wsp. 2010	[9] Ferraio i wsp. 2013	[10] Bronsert i wsp. 2013	[11] Erdoğan i wsp. 2016	[12] Gadzhanov i wsp. 2016	
Referencja							
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)	* (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym)
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					*
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak			*		
		Nie	*	*		*	*
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	*leczenie ARB w skojarzeniu z CCB (politerapia)	* (leczenie amlodypiną w skojarzeniu z ARB)	* (leczenie ACEI lub ARB lub β-bloker lub CCB w skojarzeniu z tiazylem; ACEI lub ARB lub β-bloker w skojarzeniu z CCB; ACEI w skojarzeniu z ARB).	* (leczenie walsartanem w skojarzeniu z amlodypiną)
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki							
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie				
		[8] Zeng i wsp. 2010	[9] Ferrario i wsp. 2013	[10] Bronsert i wsp. 2013	[11] Erdoğan i wsp. 2016	[12] Gadzhanov i wsp. 2016
końcowych (skutków ekspozycji)	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
	Brak opisu					
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
	Nie					
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)		* (badanie retrospektywne)
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”				*	
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji					

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 54. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – ocena wiarygodności nowych badań opublikowanych w latach 2008-2017.**

Pytanie		Badanie							
		Hsu i wsp. 2015 [13]	Levi i wsp. 2016 [14]	Simony i wsp. 2016 (abstract konferencyjny) [16]	Tung i wsp. 2015 [17]	Saito i wsp. 2016 [15]	Wang i wsp. 2013 [18]	Lauffenburger i wsp. 2017 [19]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji							
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.							
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej							
Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	* (pacjenci z nadciśnieniem	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie							
		Hsu i wsp. 2015 [13]	Levi i wsp. 2016 [14]	Simonyi i wsp. 2016 (abstract konferencyjny) [16]	Tung i wsp. 2015 [17]	Saito i wsp. 2016 [15]	Wang i wsp. 2013 [18]	Lauffenburger i wsp. 2017 [19]	
Referencja		tętniczym)	tętniczym)	tętniczym)	tętniczym)	tętniczym)	tętniczym)	tętniczym)	
	dany czynnik								
	Wybrana z odmiennej populacji								
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej								
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej							
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup							
		Raportowanie przez samego chorego							
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak				*	*		
		Nie	*	*	*			*	*
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	*leczenie ARB w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi	* (leczenie olmesartanem w skojarzeniu z amlodypiną)	* (leczenie perindoprylem w skojarzeniu z amlodypiną)	* (leczenie ARB w skojarzeniu z CCB)	* (leczenie CCB w skojarzeniu z inhibitorem RAS)	* (leczenie ACE lub ARB w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym)
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki									
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*		*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny							*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego							

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie						
Referencja		Hsu i wsp. 2015 [13]	Levi i wsp. 2016 [14]	Simony i wsp. 2016 (abstract konferencyjny) [16]	Tung i wsp. 2015 [17]	Saito i wsp. 2016 [15]	Wang i wsp. 2013 [18]	Lauffenburger i wsp. 2017 [19]
	Brak opisu					*		
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*
	Nie							
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)		* (badanie retrospektywne)	* (badanie retrospektywne)
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”							
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych							
	Brak informacji					*		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15.11. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 55. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Bangalore i wsp. 2007 [5]	Gupta i wsp. 2010 [6]	Sherill i wsp. 2011 [7]
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do</b>	Tak Nie	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)

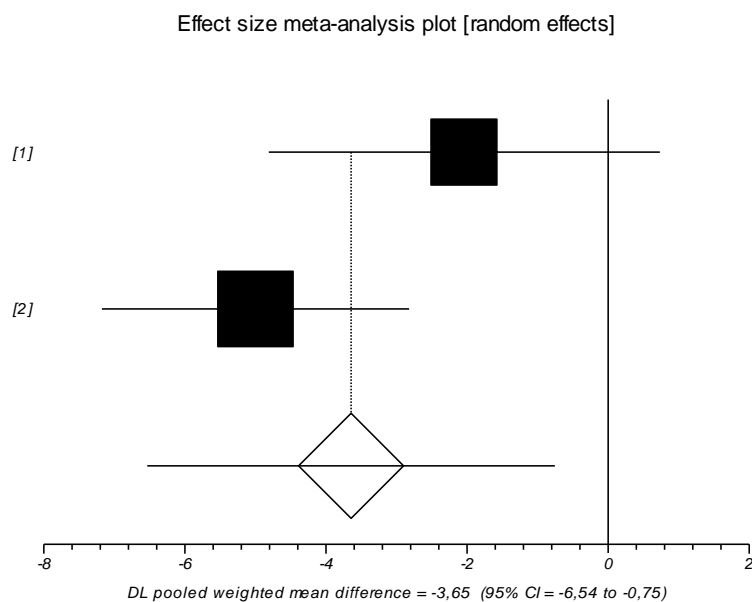
Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



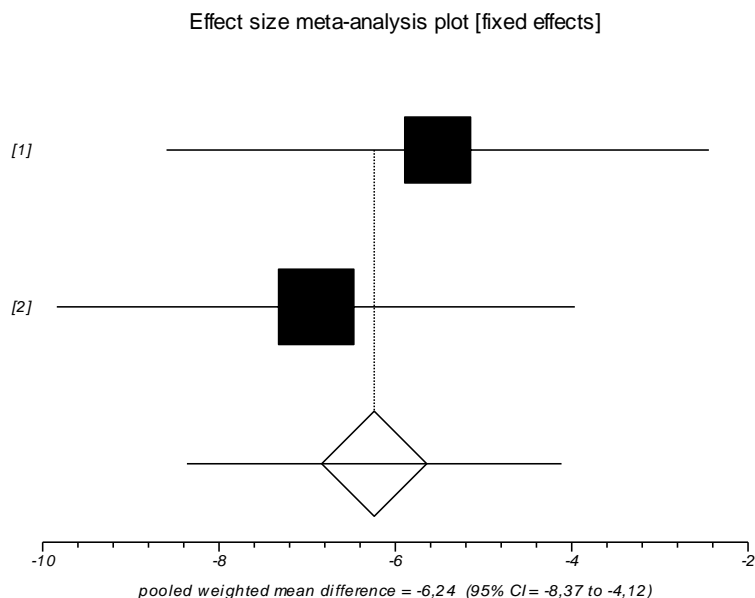
<p><b>sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b></p> <p>W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p>	Brak możliwości oceny Nie dotyczy			
<p><b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b></p> <p>W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi<sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I<sup>2</sup>). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p><b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<p><b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b></p> <p>Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>10 punktów</b>	<b>8 punktów</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	-	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>WYSOKA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

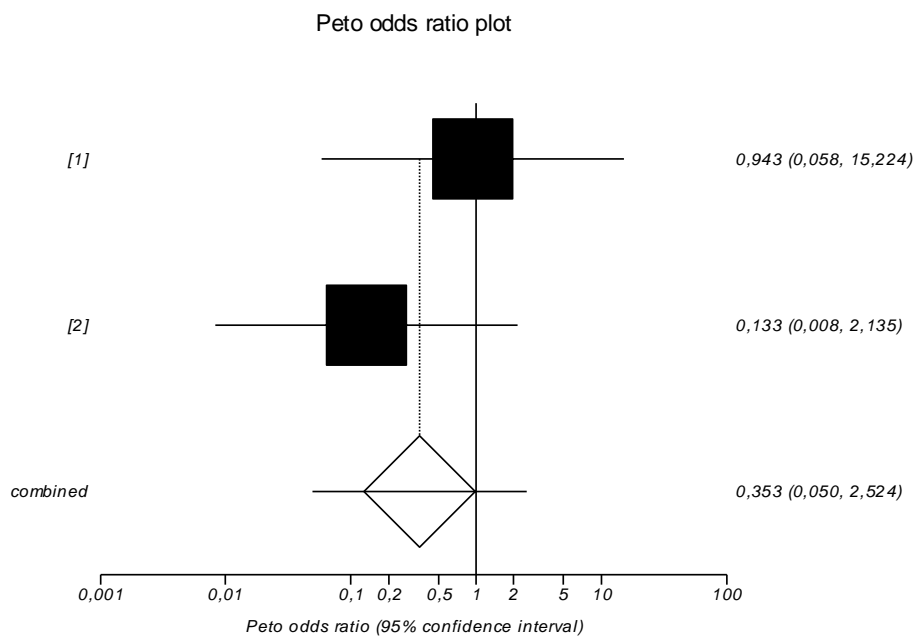
## 15.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ



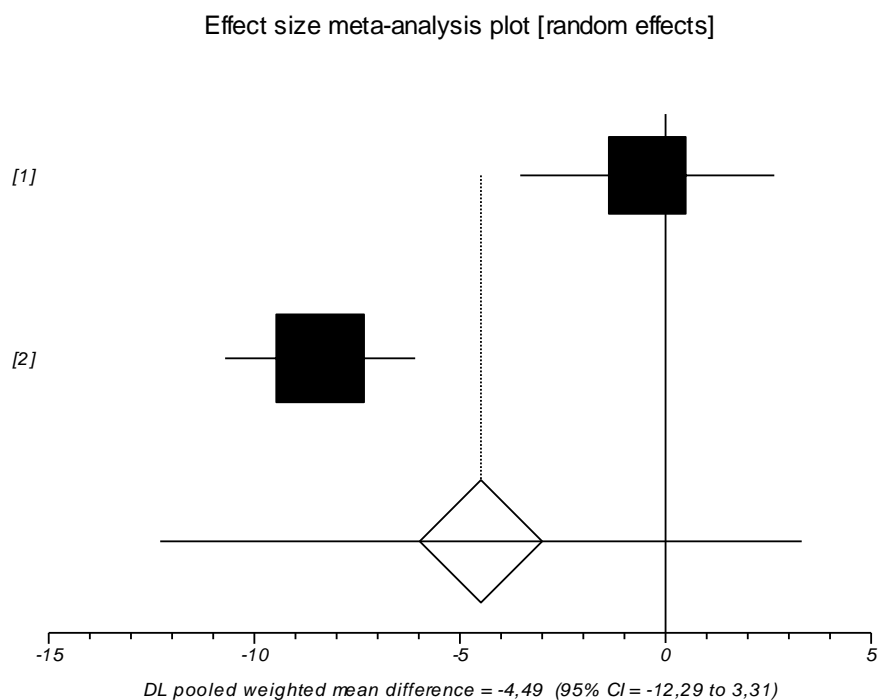
**Wykres 1. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.**



**Wykres 2. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.**

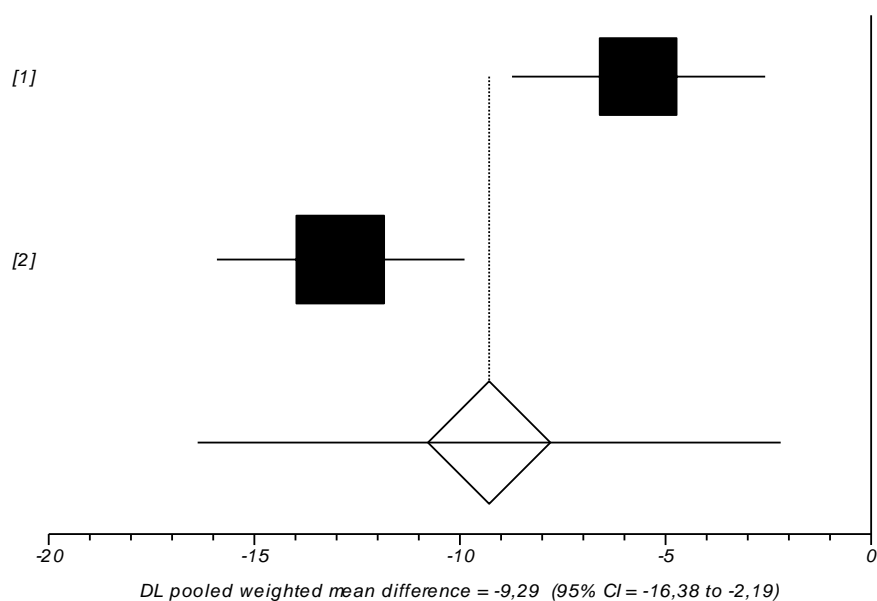


**Wykres 3. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza.**



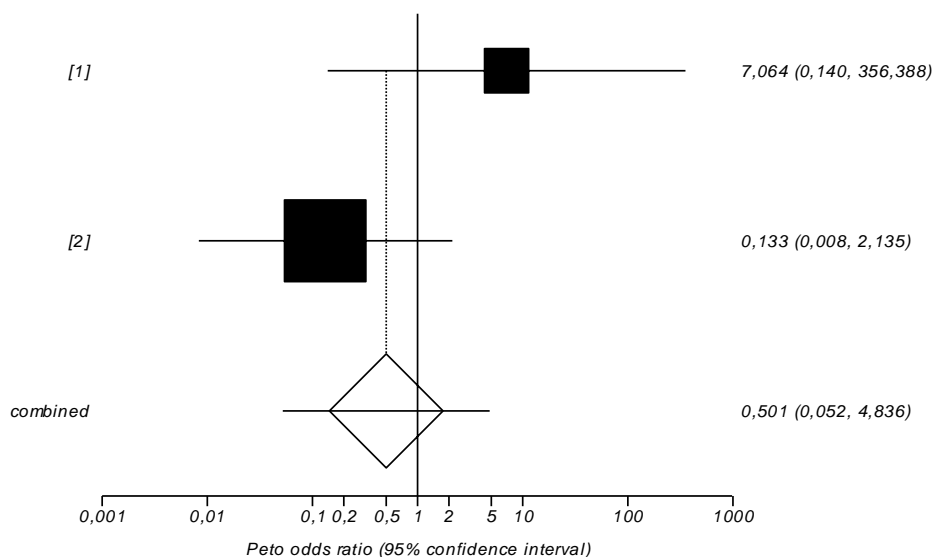
**Wykres 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.**

Effect size meta-analysis plot [random effects]



**Wykres 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej względem wartości wyjściowych – metaanaliza.**

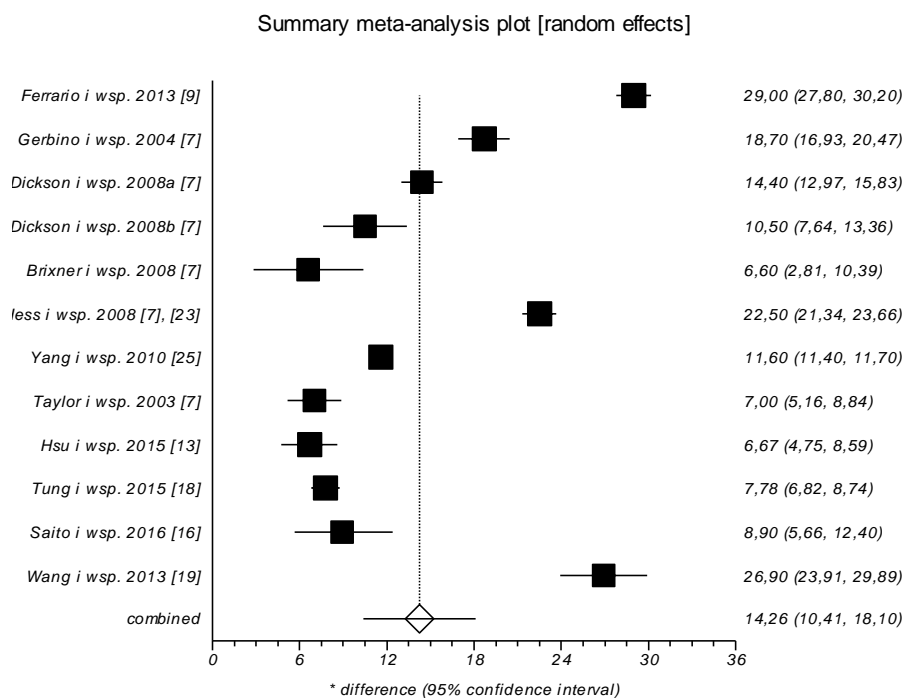
Peto odds ratio plot



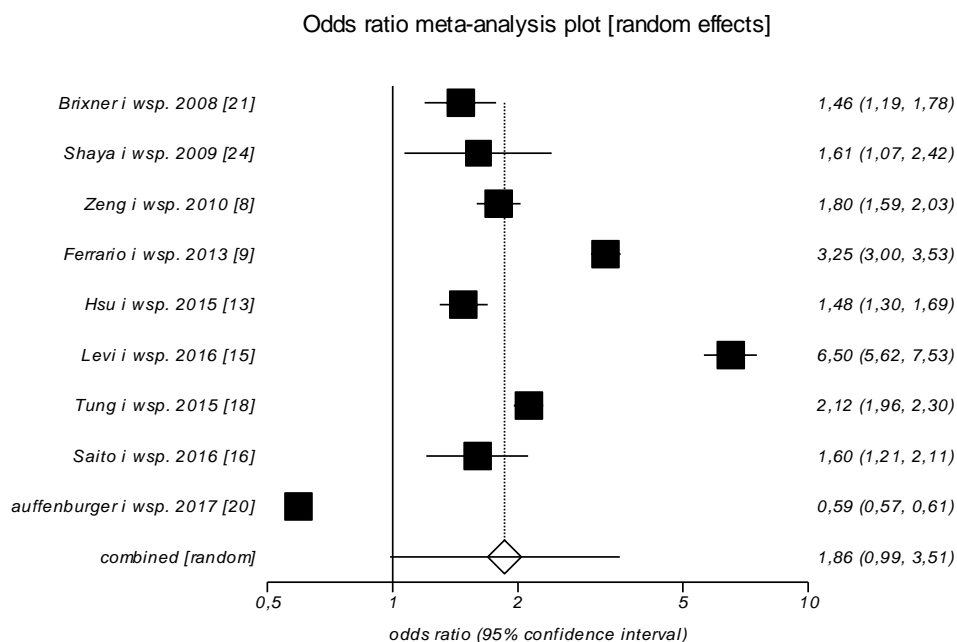
**Wykres 6. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do kandesartanu w dawce 8 mg/dobę pod względem wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza.**



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

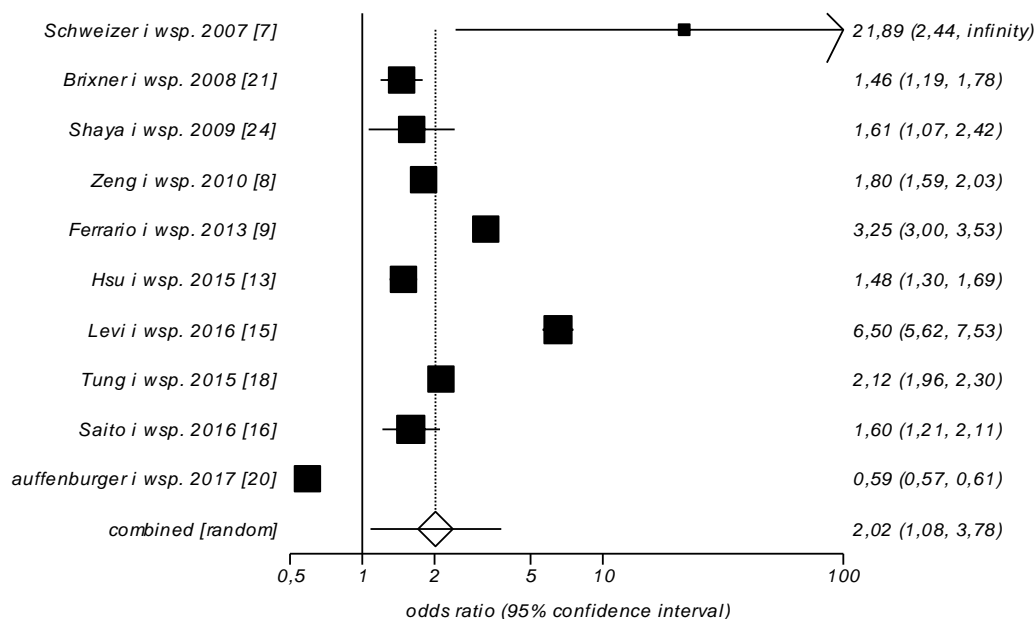


**Wykres 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) definiowane jako średnia wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku – ang. *Medicine Possession Ratio*) lub PDC (odsetek dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę - ang. *Proportion of Days Covered*) – badania retrospektywne kohortowe.**



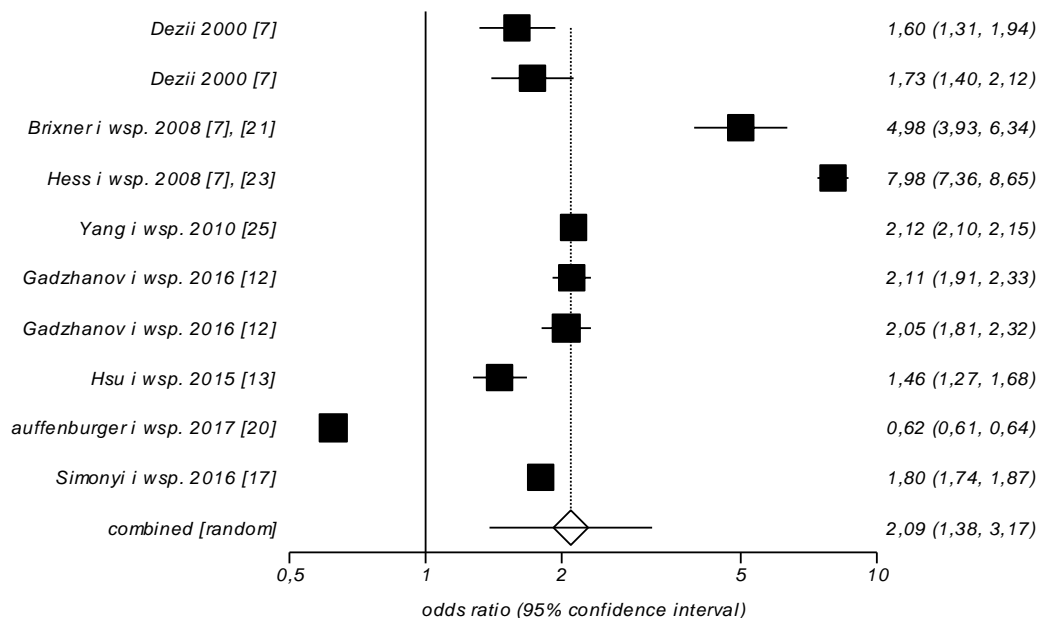
**Wykres 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z MPR $\geq$ 0,8 lub PDC $\geq$ 0,8 – badania retrospektywne kohortowe.**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



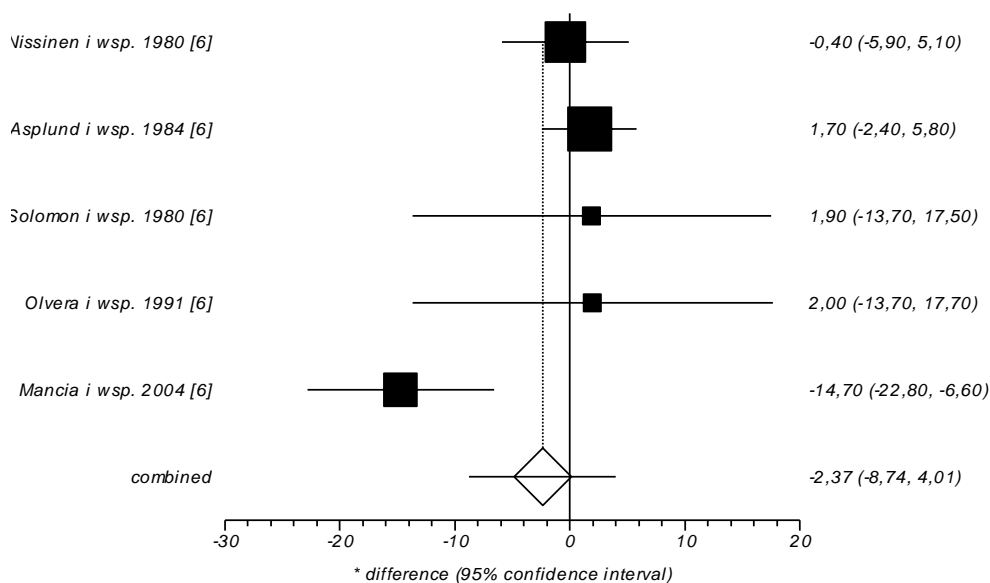
**Wykres 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z MPR $\geq$ 0,8 lub PDC $\geq$ 0,8 – ogółem (badania kliniczne i obserwacyjne).**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



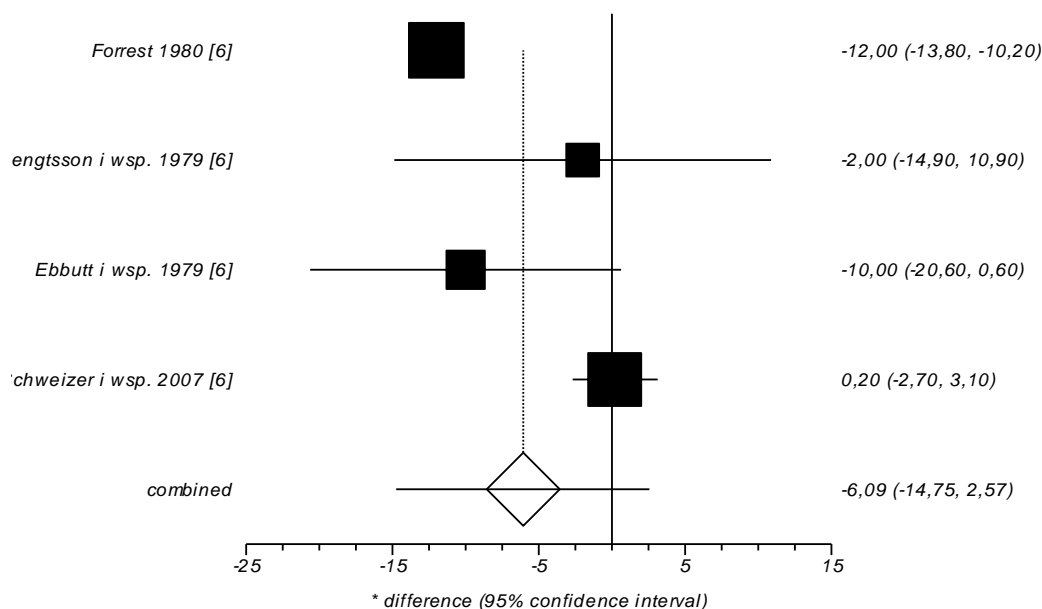
**Wykres 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*).**

Summary meta-analysis plot [random effects]



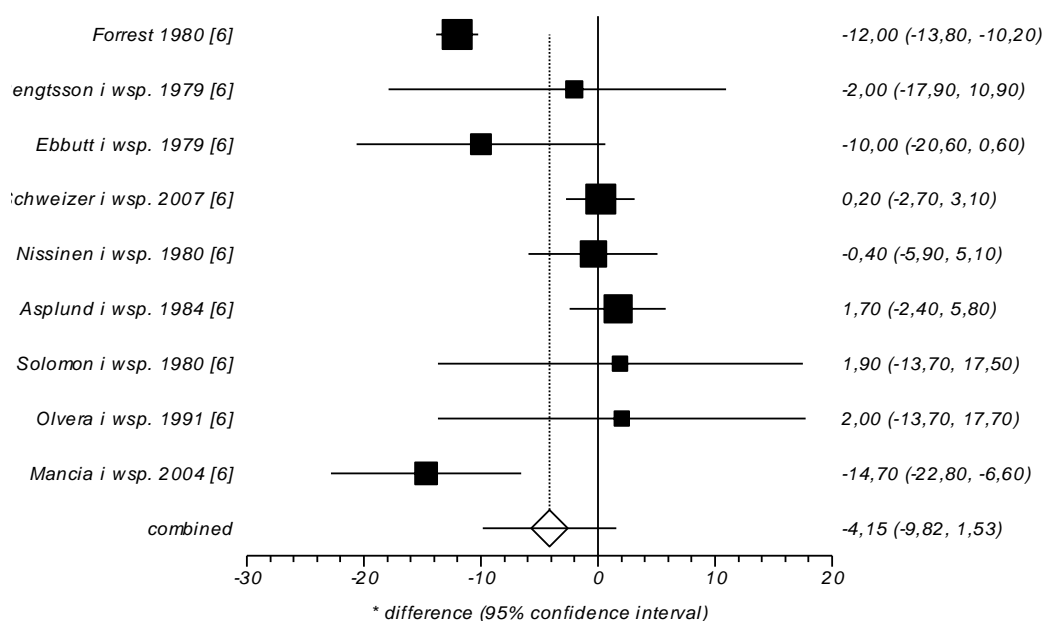
**Wykres 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania RCT.**

Summary meta-analysis plot [random effects]



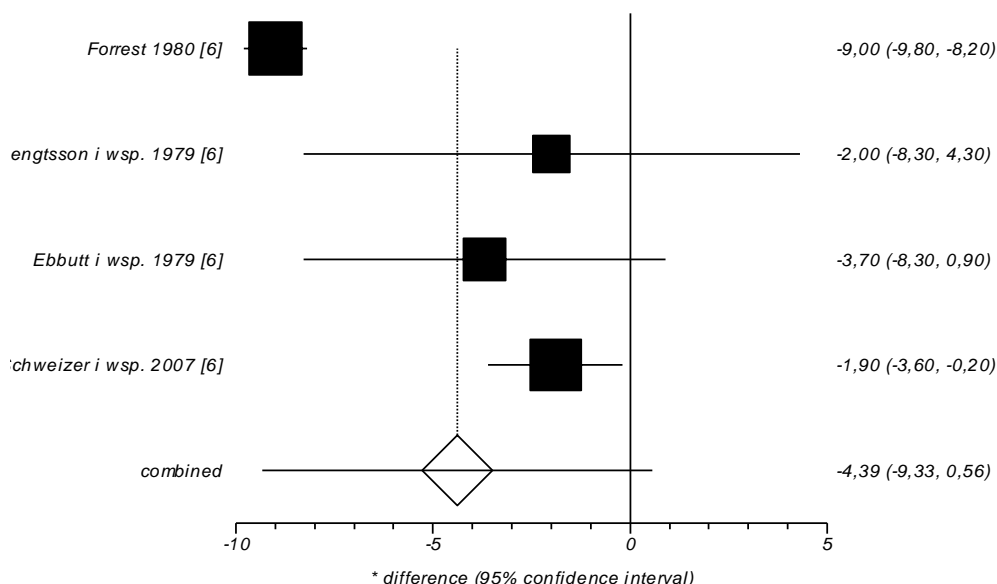
**Wykres 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania nonRCT.**

Summary meta-analysis plot [random effects]



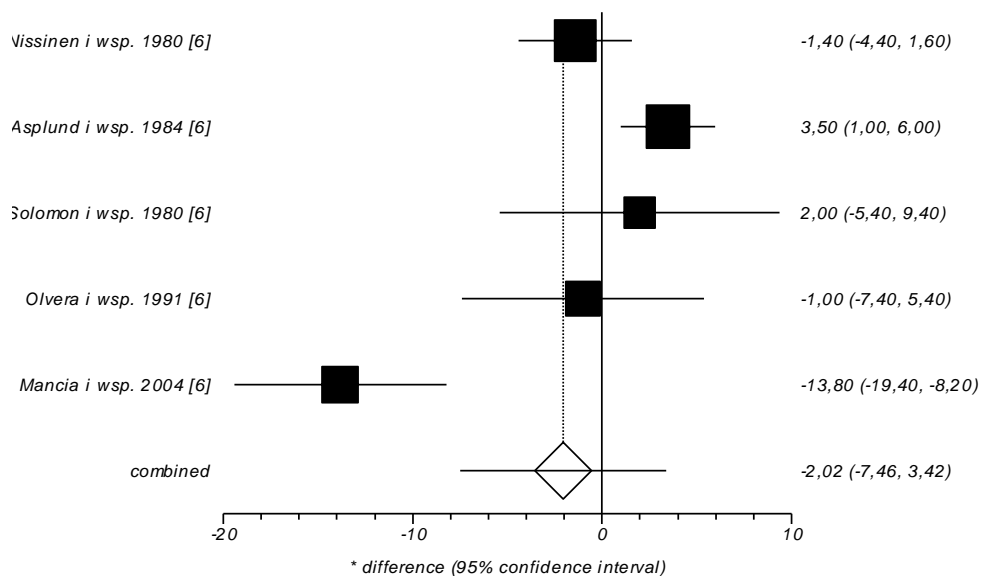
**Wykres 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT).**

Summary meta-analysis plot [random effects]



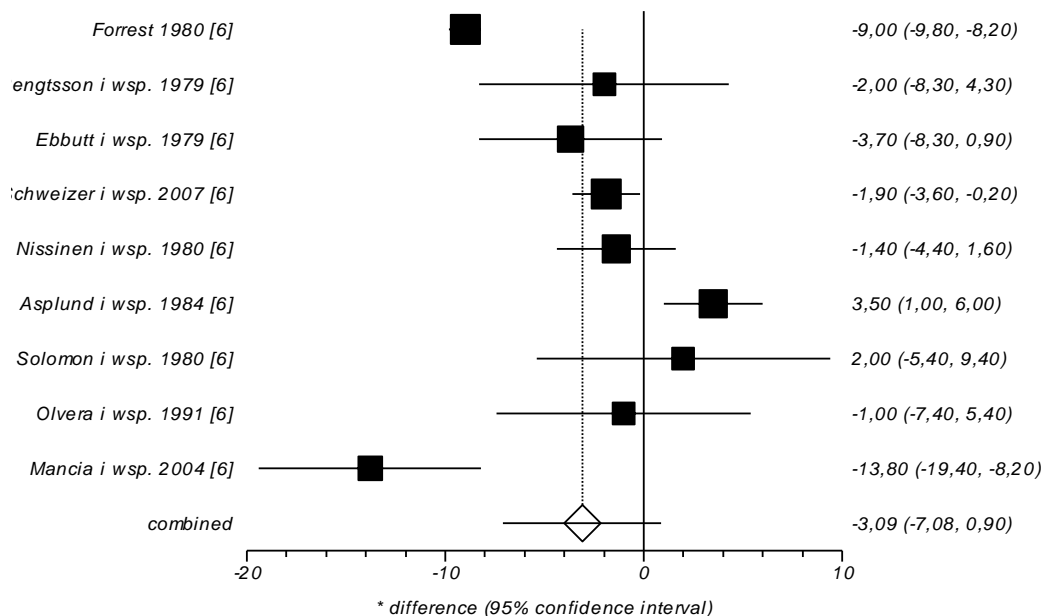
**Wykres 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania RCT.**

Summary meta-analysis plot [random effects]



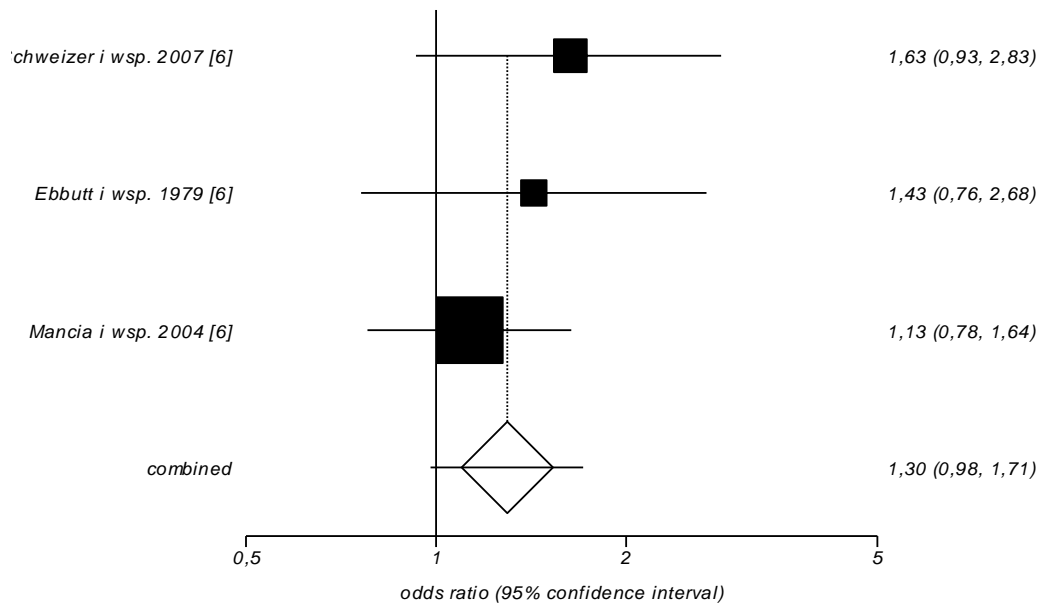
**Wykres 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – badania nonRCT.**

Summary meta-analysis plot [random effects]



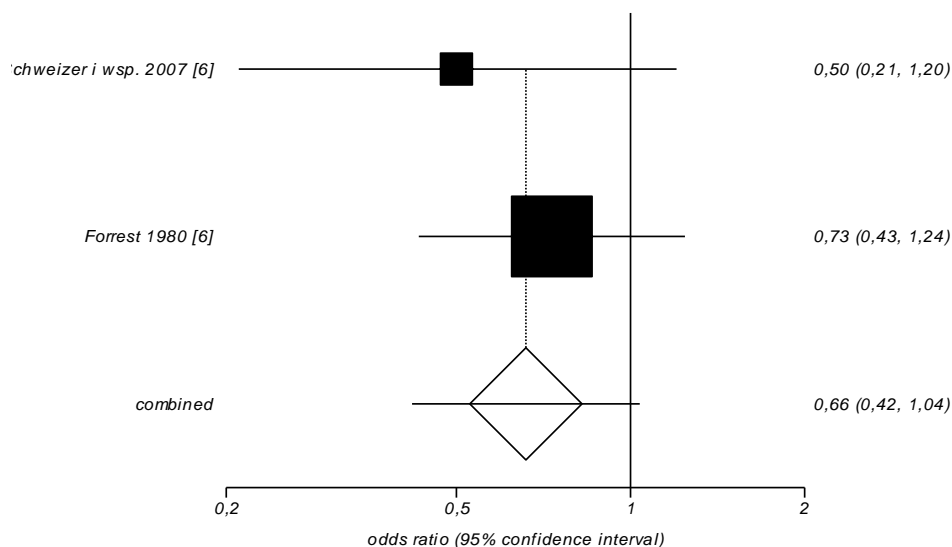
**Wykres 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT).**

Summary meta-analysis plot [fixed effects]



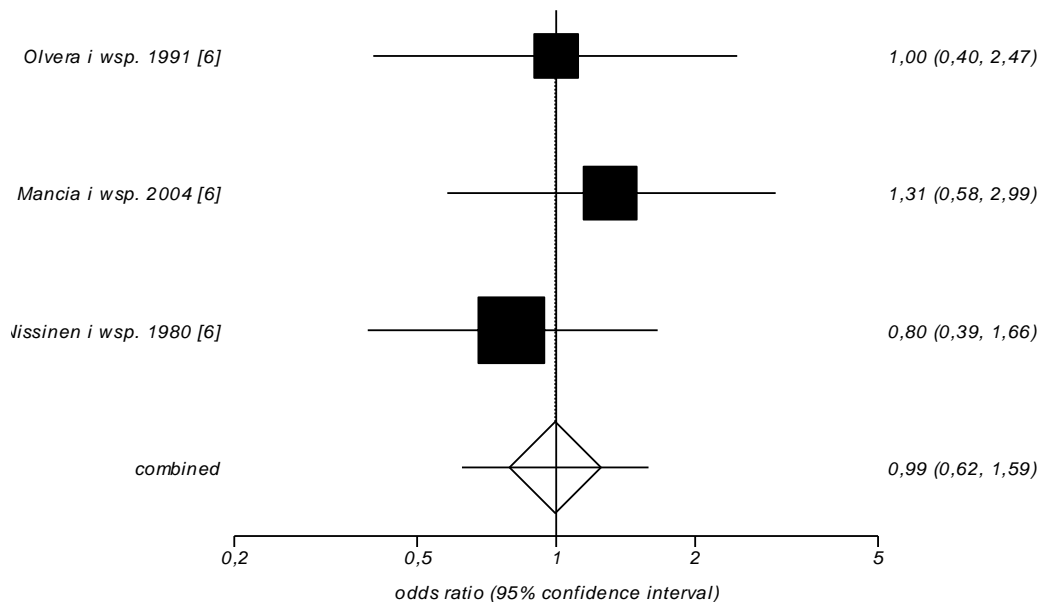
**Wykres 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi– wszystkie badania kliniczne prospektywne (RCT i nonRCT).**

Summary meta-analysis plot [fixed effects]



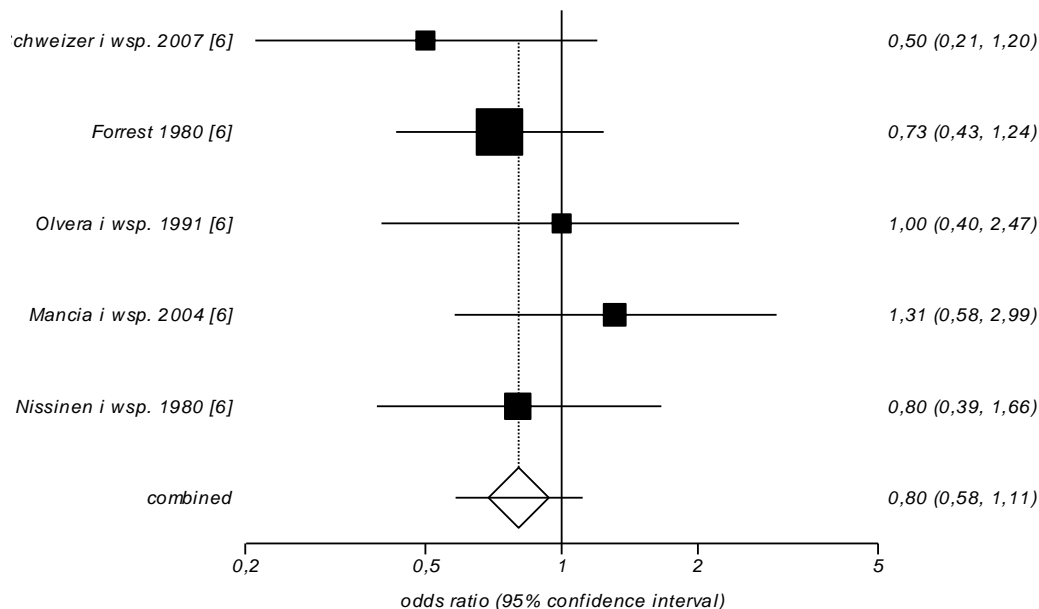
**Wykres 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane– badania nonRCT.**

Summary meta-analysis plot [fixed effects]



**Wykres 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane – badania RCT.**

Summary meta-analysis plot [fixed effects]



**Wykres 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia niepożądane – wszystkie badania kliniczne (RCT i nonRCT).**

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 56. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 57. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [63].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

**Tabela 58. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> ) <sup>^^</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.<sup>^^</sup>łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 59. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [107].**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

**Tabela 60. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\* [108], [109].**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi <sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I <sup>2</sup> ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>
-------------------------	---------------------

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

**Tabela 61. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 62. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 63. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

- **Badacz: M.P, A.M.**

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



#### 15.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

##### Dane podstawowe

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	_____
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	_____
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 08-05-2017 <u>Analiza Kliniczna:</u> 08-05-2017

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p><b>1.</b> Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><b>Analiza Problemu Decyzyjnego:</b> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: kwiecień 2017)</p> <p><b>Analiza kliniczna:</b> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 25 kwiecień 2017)</p>
<p><b>2.</b> Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p><b>2.1.</b> opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2, str. 12-36</p>
<p><b>2.2.</b> opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 31-32, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4 str. 37-41</p>
<p><b>2.3.</b> przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, str. 32-34 oraz rozdz. 15.1, str. 117-129</p>
<p><b>2.4.</b> kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 22-24</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 22-24</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 22-24</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 22-24</li> </ul>
<p><b>2.5.</b> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących produktu złożonego kandesartan + amlodypina.</p>
<p><b>3.</b> Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2, str. 12</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.3, str. 37</li> </ul> <p><b>(ze względu na brak badań klinicznych dotyczących produktu złożonego (kandesartan + amlodypina) w analizie uwzględniono badania dotyczące zastosowania terapii skojarzonej kandesartan + amlodypina (politerapia)).</b></p>
<p><b>4.</b> Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p><b>4.1.</b> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak, rozdz. 5, str. 35-58</p>
<p><b>4.2.</b> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2, str.33-34, rozdz. 15.4, str. 132-138</p>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</i>	
<b>4.3.</b> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.1, str. 118-124
<b>4.4.</b> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1, str. 117-130
<b>4.5.</b> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4, str. 132-138</li> </ul>
<b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, str. 35-58
<b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8, str. 82-90 Data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2017
<b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy
<b>6.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 8, str. 53-56 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13, str. 105-108
<b>7.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 8, str. 53-56 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13, str. 108-111

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



## 15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	08-05-2017

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 19
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 25, rozdz. 15.1.1 i 15.1.2. str 118-123
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 22
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 22, rozdz. 15.13, str. 173
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2., str. 123-124
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3. str. 21-22
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> </ul>	

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• <b>kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 21-22, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a,</li> <li>• użyte filtry,</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 123-124
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 123-124
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117-129
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 123-124
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 117
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 123-124; rozdz. 4.2, str. 33-34
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 123-130, rozdz. 15.2, str. 123-130.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.13, str. 169-172
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 90-99



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.8, str. 146-147
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.10, str. 148
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.9, str. 148
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15,11, str. 156-157
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, str.35-58; rozdz. 7, str. 80-82; nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 90-99
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 132-138
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 132-138
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 132-138
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 132-138
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 28 rozdz. 15.13, str. 173
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodę Buchera,</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>),</li> <li>• metodę Bayesa,</li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. <i>Lumley network metaanalysis</i>),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>).</li> </ul>	Nie dotyczy
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz</i>	Nie dotyczy

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57, rozdz. 8, str. 82-90
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Nie analizowanych takich punktów końcowych
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57, rozdz. 8, str. 82-90
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 82-90
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 82-90
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 38-73
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57 i rozdz. 15.12, str. 158-168
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 35-57
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 99-101

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan cyleksetylu i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 99-101
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 99-101
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 99-101
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 90-99
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 90-99
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 90-99
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 90-99
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 101-105
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 101-105
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 101-105
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 101-105