

DicloDuo Combi[®] w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesu

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez VP VALEANT POLSKA sp. z o.o. sp. j.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel opracowania	9
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji	10
2.1 Metodyka	10
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	10
2.1.2 Selekcja informacji	11
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	12
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	13
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	13
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	13
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	14
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	16
3.1 Metodyka	16
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	16
3.1.2 Selekcja informacji	17
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	17
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	18
3.1.5 Ocena jakości informacji	18
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	18
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	19
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań	19
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	21
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	21
3.2.4 Ocena jakości danych	23
3.2.5 Ocena wiarygodności danych	23
4 Przegląd opracowań wtórnych – preparaty złożone a <i>compliance</i>	25
4.1 Metodyka – źródła danych i strategia wyszukiwania	25
4.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla <i>compliance</i>	25
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych	25
4.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	27
4.2.3 Wyniki z opracowań wtórnych	32
4.2.4 Podsumowanie	46
5 Analiza heterogeniczności badań	48
5.1 Heterogeniczność kliniczna	48

9.2	Dane z ChPL	86
10	Ograniczenia	90
11	Dyskusja	92
11.1	Dostępne dane i wykorzystane metody	92
11.2	Wyniki	93
11.2.1	Analiza biorównoważności	93
11.2.2	Analiza bezpieczeństwa	94
12	Wnioski.....	95
13	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	96
13.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	96
13.2	Przegląd systematyczny dla <i>compliance</i>	98
14	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	100
14.1	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	100
14.2	Opracowania wtórne – przegląd dla <i>compliance</i>	101
15	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	102
15.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	102
15.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	103
15.3	Opracowania wtórne – przegląd dla <i>compliance</i>	103
16	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	107
17	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa.....	108
18	Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	111
19	Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane ...	114
20	Aneks 10. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych.....	116
20.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	116
20.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	117
20.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	118
20.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	119
20.5	Opis punktów końcowych	119
20.6	Randomizacja i zaślepienie badań.....	121
20.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	122
20.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	124
	Spis rysunków.....	125
	Spis tabel	129
	Bibliografia	133

RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
■	■
■	■
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena biorównoważności, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®) w porównaniu z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych badań oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego, analizę przeprowadzono dla porównania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Dodatkowo przeprowadzono przegląd opracowań wtórnych w bazie MEDLINE dotyczący wpływu zastosowania złożonych produktów leczniczych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta (ang. *compliance*), aby określić możliwe korzyści ze stosowania diklofenaku i omeprazolu w postaci złożonego produktu leczniczego w praktyce klinicznej.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano pięć raportów z badań dotyczących biorównoważności złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol oraz terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. W przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych ani raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wszystkich włączonych badań oceniono na niskie. Natomiast w przeglądzie dotyczącym *compliance* zidentyfikowano dziewięć przeglądów systematycznych oraz jedną analizę ekonomiczną.

Wyniki – analiza biorównoważności

Analiza jakościowa oraz wyniki przeprowadzonych metaanaliz [redacted] pomiędzy złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie następujących punktów końcowych:



Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała [REDAKTOWANE] w zakresie częstości występowania wszystkich raportowanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [REDAKTOWANE].

Przeprowadzone metaanalizy wykazały [REDAKTOWANE] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej, w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [REDAKTOWANE].

Wyniki – przegląd dla *compliance*

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz potwierdzają związek między zastosowaniem w praktyce klinicznej preparatów złożonych a zwiększeniem przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych w porównaniu z politerapią. Dodatkowo wyniki włączonej analizy ekonomicznej sugerują, że zastosowanie preparatów złożonych w porównaniu z politerapią nie tylko korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń w zakresie *compliance*, ale również wiąże się z uzyskaniem oszczędności dla płatnika oraz zyskaniem dodatkowych lat życia i dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość przez pacjentów.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy biorównoważności i bezpieczeństwa wykazano, że złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol jest biorównoważny z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, należy więc oczekiwać analogicznej skuteczności teoretycznej. Jednocześnie substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego DicloDuo Combi® (diklofenak i omeprazol) posiadają udowodnioną skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych na każdej z tych substancji oddzielnie. Z kolei skojarzenie diklofenaku i omeprazolu jest od dawna stosowane w praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego (niesteroidowy lek przeciwzapalny podawany z inhibitorem pompy protonowej). Dodatkowo, refundowanie złożonego produktu leczniczego zwiększy wygodę stosowania terapii diklofenakiem i omeprazolem, która będzie się prawdopodobnie przekładać na przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza (ang. *compliance*) i większe efekty zdrowotne w praktyce klinicznej. Tym samym udostępnienie pacjentom tej dodatkowej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena biorównoważności, skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®) w porównaniu z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Schemat PICOS, opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [APD DicloDuo Combi 2017] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none">• RZS,• ChZS,• ZZSK, z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ
Interwencja (I)	złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu
Komparator (C)	terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg), substancje podawane w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• globalna ocena stanu zdrowia,• ocena poziomu bólu (wg pacjenta, wg lekarza),• jakość życia,• inne punkty końcowe skuteczności odnalezione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych. punkty dotyczące biorównoważności – farmakokinetyka substancji czynnych bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją / badania obserwacyjne, analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry

ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA, ang. *health technology assessment*) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy biorównoważności, skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 13.1. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

Zaprojektowano strategię wyszukiwania o dużej czułości uwzględniającą substancje czynne wraz z ich dawkami. Dla tak zaprojektowanej strategii w bazie MEDLINE (PubMed) nie otrzymano żadnych wyników, dlatego postanowiono zwiększyć czułość strategii w tej bazie poprzez uwzględnienie w strategii jedynie nazw substancji czynnych pomijając ograniczenie do dawki.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- *AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)*,
- *CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*,
- *HAS (Haute Autorité de Santé)*,
- *IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)*,
- *NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics)*,
- *Zorginstituut Nederland*,
- *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)*,
- *NIHR (National Institute for Health Research)*,
- *PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency of New Zealand)*,
- *SMC (Scottish Medicines Consortium)*.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

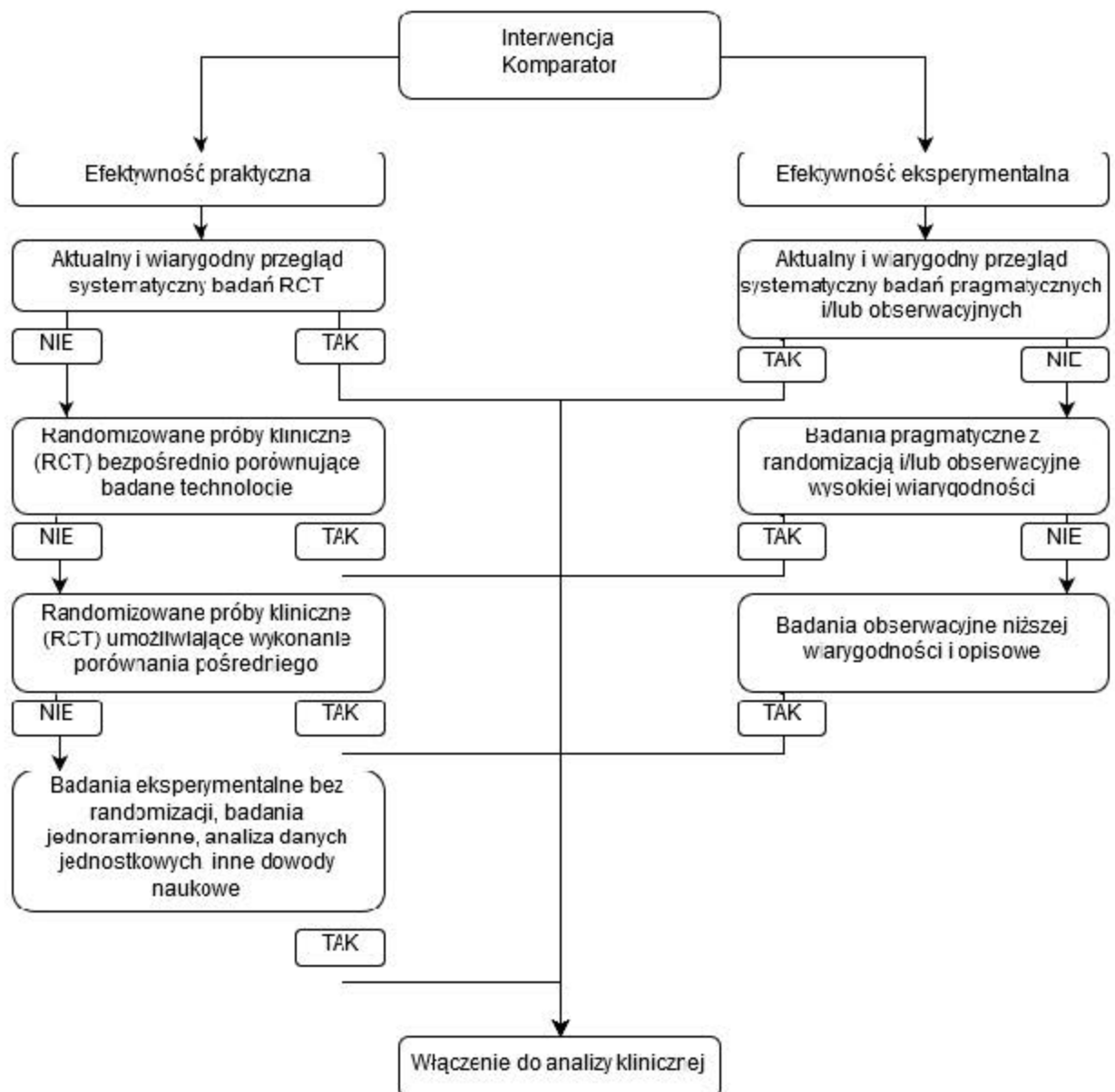
2. 1. 2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed wykonano 5 września 2017 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny biorównoważności, skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych,
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,

spełniające następujące kryteria:

- interwencja – złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu,

- komparator – terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg), w której substancje te podawane były w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych,
- w publikacji analizowano co najmniej jeden punkt końcowy dotyczący biorównoważności, skuteczności lub bezpieczeństwa,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Przegląd systematyczny nie został ograniczony pod względem populacji jedynie do populacji objętej wnioskiem, ponieważ uwzględniono możliwość włączenia badań oceniających punkty końcowe związane z biorównoważnością (złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol względem tych substancji podawanych w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych), które z definicji wykonywane są na zdrowych ochotnikach.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace:

- mające poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- będące listami do redakcji,
- będące opracowaniami odnoszącymi się do mechanizmów choroby.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych, w przypadku ich włączenia, przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR zgodnie z formularzem zamieszczonym w aneksie (por. rozdz. 18).

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■■■■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■■■■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie, oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:

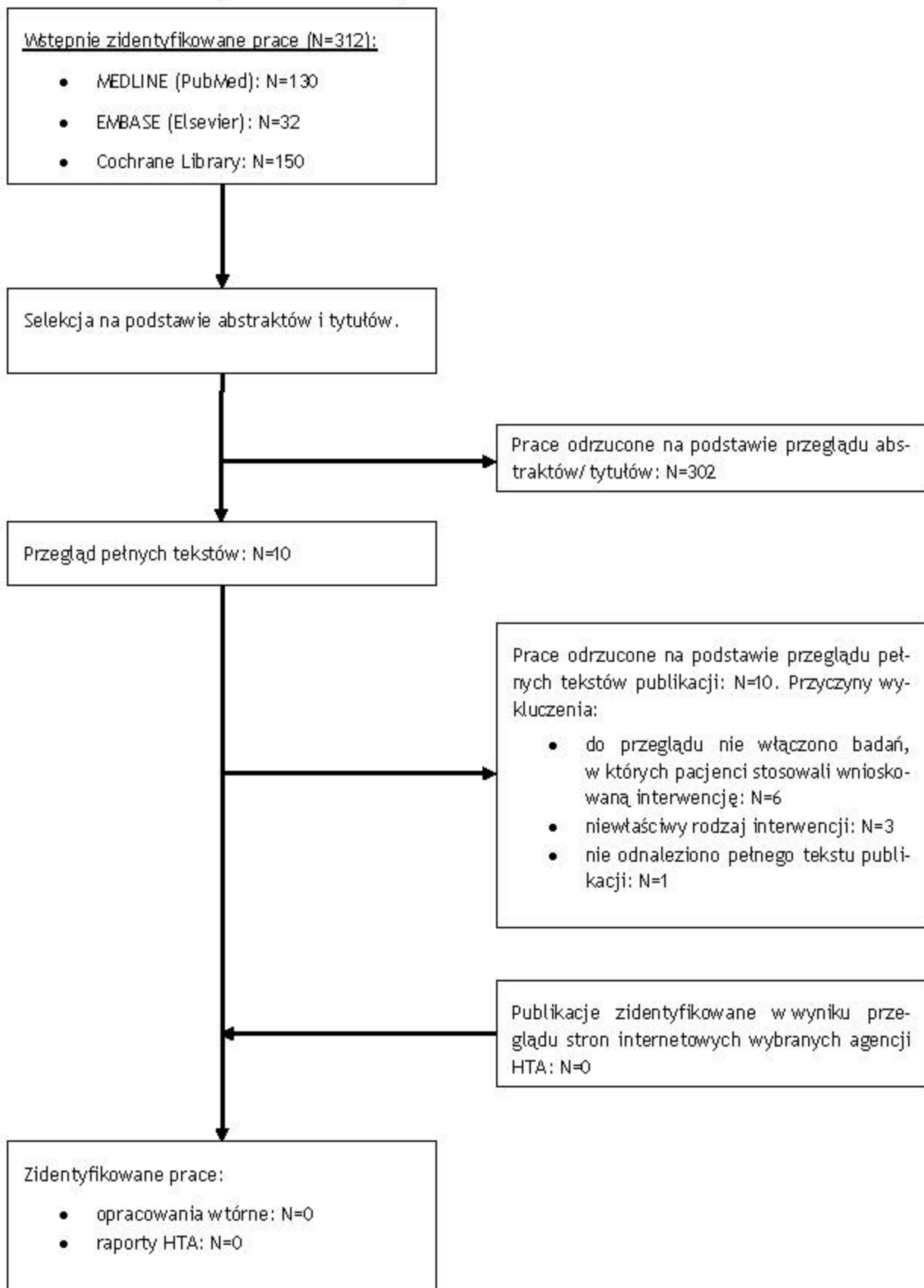
- o biorównoważności,
 - o skuteczności eksperymentalnej,
 - o skuteczności praktycznej,
 - o bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol oceniono wstępnie 312 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 10 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, wszystkie 10 prac wykluczono z niniejszej analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA dotyczących złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych nie włączono ostatecznie żadnego przeglądu systematycznego oraz raportu HTA. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono w rozdz. 15.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2).

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram QUOROM).



3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 13.1. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 5 września 2017 r.

Zaprojektowano strategię wyszukiwania o dużej czułości uwzględniającą substancje czynne wraz z ich dawkami. Dla tak zaprojektowanej strategii w bazie MEDLINE nie otrzymano żadnych wyników, dlatego postanowiono zwiększyć czułość strategii w tej bazie poprzez uwzględnienie w strategii jedynie nazw substancji czynnych pomijając ograniczenie do dawki.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, jak i badania odnoszące się do mechanizmów leczenia (farmakokinetyki lub farmakodynamiki leku). Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, drugie – do analizy skuteczności praktycznej, trzecie – do analizy biorównoważności. Wszystkie rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

W kryteriach włączenia/wykluczenia badań nie sprecyzowano populacji, gdyż poszukiwano również badań pozwalających ocenić biorównoważność interwencji i komparatora.

W procesie wyszukiwania korzystano również z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 18.10.2017 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*)/EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*)/MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 22.09.2017 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 17.

3.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Poszerzoną analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o dane pochodzące z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed przeprowadzono 5 września 2017 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny biorównoważności, skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji publikacji dokonywano etapowo według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączono do analizy, jeśli spełniały następujące kryteria:

- interwencja – złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu,
- komparator – terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg), w której substancje te podawane były w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych,
- w publikacji analizowano co najmniej jeden punkt końcowy dotyczący biorównoważności, skuteczności lub bezpieczeństwa,
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Przegląd systematyczny nie został ograniczony pod względem populacji jedynie do populacji objętej wnioskiem, ponieważ uwzględniono możliwość włączenia badań oceniających punkty końcowe związane z biorównoważnością (złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol względem tych substancji podawanych w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych), które z definicji wykonywane są na zdrowych ochotnikach.

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace:

- mające pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- będące listami do redakcji,
- będące analizami post-hoc,
- będące opracowaniami odnoszącymi się do mechanizmów choroby,
- będące opracowaniami wtórnymi.

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 19.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 59.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (██████) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (██████) pod względem

dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

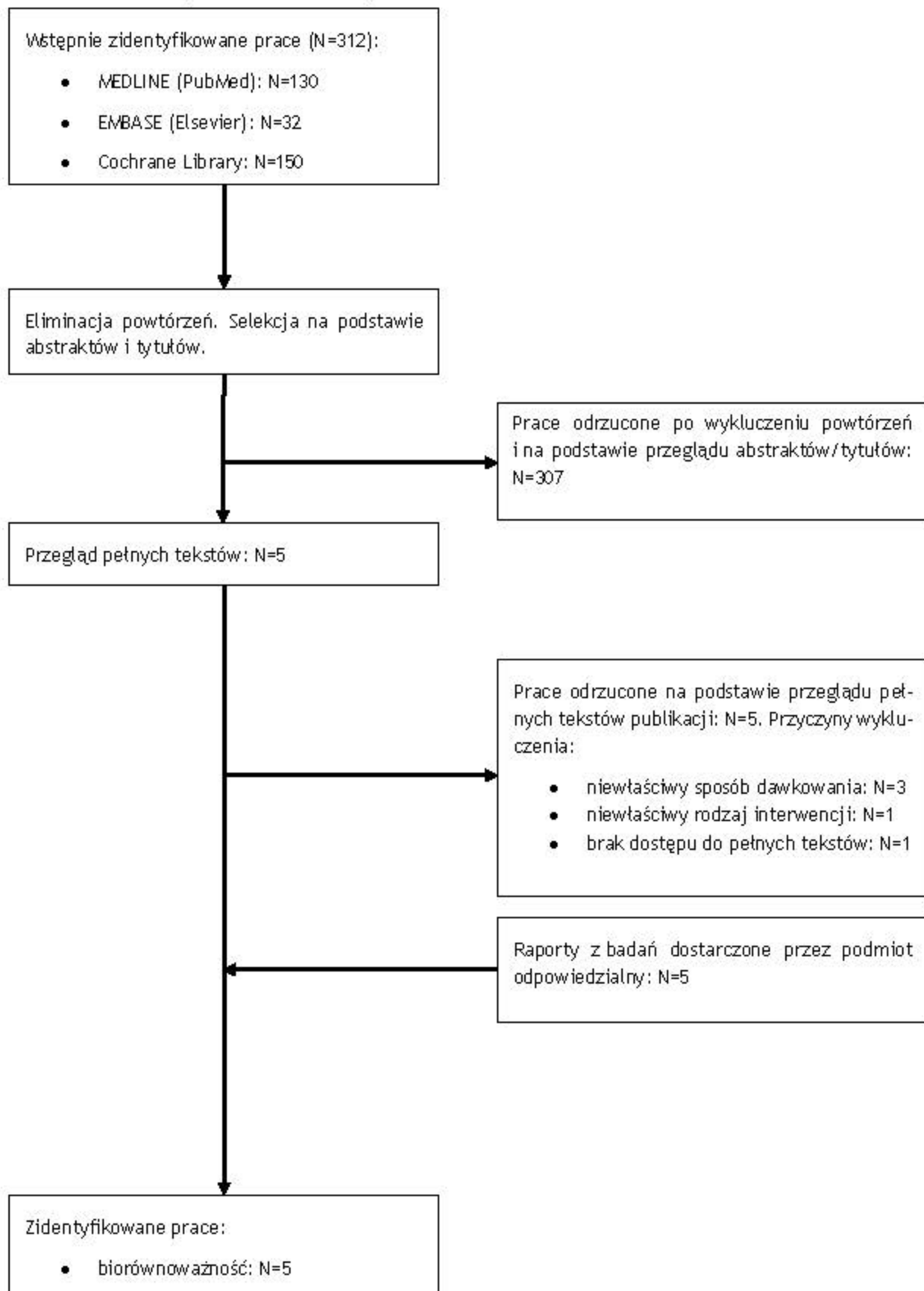
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji oceniono wstępnie 312 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano pięć prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, pięć zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu, a zatem nie zidentyfikowano opublikowanych badań dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Do przeglądu systematycznego włączono pięć raportów z badań, dotyczących biorównoważności, dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Ostatecznie zidentyfikowano pięć badań, które włączono do przeglądu systematycznego. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 i 15.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 3.2.2).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram QUOROM).). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 20.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram QUOROM).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 2) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 3). Odnaleziono pięć badań, które wykluczono z niniejszego przeglądu. Wśród badań wykluczonych w trzech stosowana była interwencja niezgodna z kryteriami włączenia, natomiast w dwóch stosowano schemat dawkowania niezgodny z kryteriami włączenia.

Tab. 2. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 18.10.2017 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
-	-	-	-	-	-
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT01510912	Open-Label Study of Diclofenac Capsules to Treat Osteoarthritis Pain	wyniki dostępne	badanie zakończone	
2.	NCT00715091	Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Radiographic Damage in Ankylosing Spondylitis (ENRADAS)	brak wyników	badanie zakończone	ENRADAS
3.	NCT01279395	Anti-inflammatory Agents and Cholesterol Metabolism	brak wyników	rekrutacja uczestników	

Tab. 3. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 18.10.2017 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
-	-	-	-	-	-
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2009-013786-25	Comparison of the effect of Etoricoxib and Diclofenac on early morning activity in RA.	brak wyników	badanie w toku	
2.	2008-004114-28	Effectiveness of Diclofenac versus Paracetamol in primary care patients with knee osteoarthritis.	brak wyników	badanie w toku	

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 4). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 20.

Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponso rów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

3.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiedniej skali zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu włączono pięć [REDAKTOWANE] badań biorównoważności. Oceniono, że wszystkie włączone badania charakteryzują się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniach nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Wszystkie badania zaprojektowano w celu testowania hipotezy [REDAKTOWANE] złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Analizy wszystkich punktów końcowych odnoszących się zarówno do biorównoważności, jak i bezpieczeństwa, w każdym z badań, przeprowadzono w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*). Do badań włączono łącznie [REDAKTOWANE] zdrowych mężczyzn.

W włączonych badaniach wątpliwości co do jakości danych może budzić metodyka przeprowadzenia badań – były to [REDAKTOWANE]. Autorzy badań wskazują jednak, że w celu zmniejszenia ryzyka błędu systematycznego [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. Uwzględniając rodzaj punktów końcowych dotyczących biorównoważności ocenianych w włączonych badaniach zastosowane podejście wydaje się zasadne.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dodatkowo w oparciu o dane pochodzące z PSUR oraz z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) DicloDuo Combi®.

Interwencja oraz schemat jej dawkowania był jednakowy we wszystkich włączonych badaniach i pokrywa się z terapią wnioskowaną. Pacjenci we włączonych badaniach otrzymywali złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku oraz 20 mg omeprazolu. Schemat dawkowania złożonego produktu leczniczego był zgodny ze schematem dawkowania wg ChPL DicloDuo Combi (jedna kapsułka na dobę) (por. Tab. 62).

3.2.5 Ocena wiarygodności danych

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich badaniach oceniono na niskie (por. Tab. 5).

Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane we włączonych badaniach.

Badanie	DIOM-PBE-01-TMW/11	DIOM-PBE-04-TMW/12	DIOM-BEFI-02-TMW/12	DIOM-BEMD-06-TMW/12	DIOM-BESD-03-TMW/12
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

4 Przegląd opracowań wtórnych – preparaty złożone a *compliance*

4.1 Metodyka – źródła danych i strategia wyszukiwania

W celu przeprowadzenia oceny przydatności i zastosowania preparatów złożonych (FDC, ang. *fixed-dose combination*) w porównaniu ze stosowaniem wielu preparatów o mniejszej liczbie składników (tj. w porównaniu z politerapią) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*) przeprowadzono przeszukiwanie literatury ukierunkowane na odnalezienie istniejących przeglądów systematycznych. Przeszukiwanie prowadzono 11 grudnia 2017 r. w bazie MEDLINE przez PubMed, z wykorzystaniem przygotowanej wcześniej strategii wyszukiwania (patrz rozdz. 13.2). Przeszukaniem objęto ostatnie 5 lat. Dodatkowo w celu odnalezienia publikacji wydanych wcześniej przeprowadzono niesystematyczne przeszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki Google. Jako słowa kluczowe stosowano: *fixed-dose combination*, *compliance*, *adherence*, *persistance*.

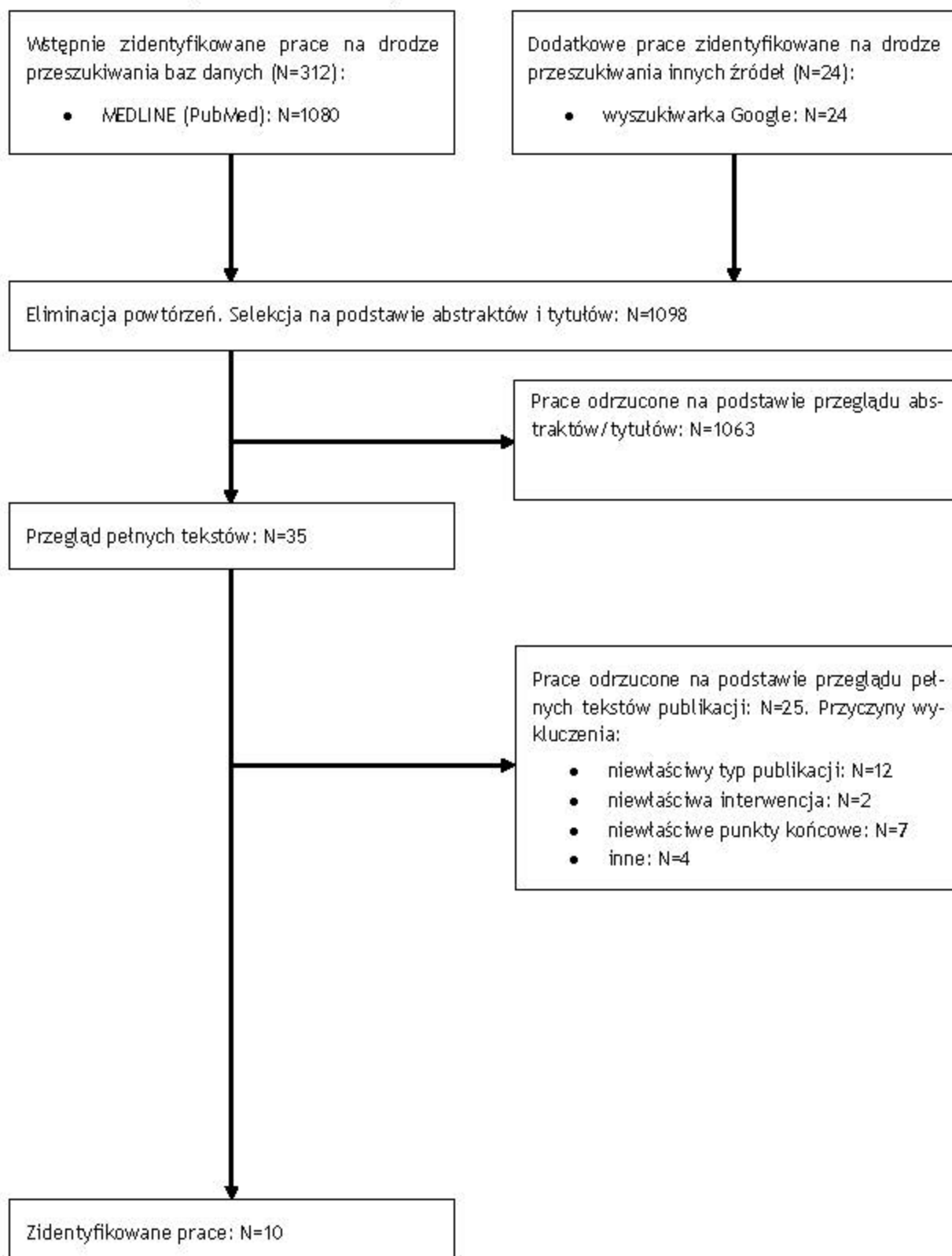
4.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla *compliance*

4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych

W ramach przeglądu opracowań wtórnych dla *compliance* oceniono wstępnie 1104 abstrakty. Po wykluczeniu sześciu powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 35 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem włączenia do opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 25 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu opracowań wtórnych dla *compliance* włączono ostatecznie dziewięć przeglądów systematycznych (9 publikacji) oraz jedną analizę ekonomiczną (jedna publikacja). Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.2 i 15.3. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 4). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu dla *compliance* – opracowania wtórne (diagram QUOROM).



4.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Odnaleziono dziewięć przeglądów: cztery przeglądy nie zawierały ograniczeń w zakresie włączanej populacji (Dulmen 2017, Galen 2014, Bangalore 2007, Connor 2004), dwa obejmowały populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Gupta 2010, Mallat 2016), jeden obejmował pacjentów zakażonych HIV (Ramjan 2014), jeden obejmował pacjentów z cukrzycą (Hutchins 2011) jeden obejmował pacjentów, u których stosowano profilaktykę chorób układu krążenia (CVD, ang. *cardiovascular disease*; Cates 2017). Skróconą charakterystykę odnalezionych opracowań przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (por. Tab. 6).

Ponadto w toku przeszukiwania odnaleziono analizę ekonomiczną, której celem była ocena zasadności ekonomicznej leczenia produktem złożonym indapamidem i amlodipiny (Tertens-AM[®]) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z politerapią indapamidem i amlodipiną w Polsce (Kawalec 2015). Analizę włączono do opracowania jako dowody dodatkowe.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka opracowań wtórnych, na podstawie których oceniono przydatność zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*).

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania
				Populacja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Brak ograniczeń w zakresie populacji							
Dulmen 2017	MEDLINE, Psycinfo, Embase, the Cochrane Library, inne mniej istotne strony; publikacje wydane między styczniem 1990 r. a marcem 2005 r.	IB	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania różnych strategii terapii na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych	brak ograniczeń	przeglądy systematyczne	przeglądy oceniające przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w zakresie różnych strategii realizowania terapii	analiza jakościowa
Galen 2014	PubMed; publikacje wydane do grudnia 2012 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych	brak ograniczeń, odnaleziono publikacje obejmowały pacjentów w z następującymi wskazaniami: gruźlica, nadciśnienie, HIV	RCT	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych	metaanaliza
Bangalore 2007	MEDLINE; publikacje wydane między 1966 r. a listopadem 2005 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych	brak ograniczeń, odnaleziono publikacje obejmowały pacjentów z następującymi wskazaniami: gruźlica, nadciśnienie, HIV, cukrzyca	bez ograniczeń w zakresie rodzaju badań; włączano RCT i badania retrospektywne	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zgłoszone przez pacjenta pominięcie dawki leku, stosunek liczby posiadanych dawek leku do przepisanych dawek leku,	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania
				Populacja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Connor 2004	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, International Pharmaceutical Abstracts, Cochrane Library, metaRegister of Controlled Trials; publikacje wydane do maja 2003 r.	IB	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych oraz opakowań jednostkowych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych	pacjenci z następującymi wskazaniami: trąd, malaria, gruźlica, cukrzyca, nadciśnienie, HIV	bez ograniczeń w zakresie rodzaju badań	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, skuteczność, koszt	analiza jakościowa
Nadciśnienie tętnicze							
Gupta 2010	PubMed, Web of Science, Cochrane Controlled Trial Registry; publikacje wydane do kwietnia 2008 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwo i skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego	pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	badania kliniczne, badania kohortowe	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwo i skuteczność terapii	metaanaliza
Mallat 2016	Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE; publikacje wydane do maja 2015 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwo i skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego	pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	RCT	badania raportujące skuteczność kontroli ciśnienia krwi, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwo terapii, śmiertelność, chorobowość	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania
				Populacja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
HIV							
Ramjan 2014	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, publikacje wydane do 1 marca 2013 r.; International AIDS Society Conferences, publikacje wydane do lipca 2012 r.; Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, publikacje wydane do marca 2013 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na wyniki terapii przeciwwirusowej oraz zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych	pacjenci zakażeni HIV	bez ograniczeń	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwo i skuteczność terapii	metaanaliza
Cukrzyca							
Hutchins 2011	PubMed, EMBASE, publikacje wydane między 1 stycznia 1998 r. a 10 maja 2009 r.; bazy ISPOR, ADA i EASD, publikacje wydane między 1998 r. a 2009 r.	IB	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i satysfakcję pacjentów z terapii	pacjenci z cukrzycą typu drugiego	bez ograniczeń	badania raportujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, preferencje pacjenta w zakresie terapii, jakość życia koszty, zużycie zasobów	analiza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania
				Populacja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Profilaktyka chorób układu krążenia							
Cates 2017	CENTRAL, MEDLINE, Embase, ISI Web of Science, and DARE, HTA, HEED; publikacje wydane do września 2016 r.	IA	przegląd systematyczny oceniający wpływ zastosowania preparatów złożonych na skuteczność leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych.	pacjenci, u których prowadzona jest profilaktyka chorób krążenia	RCT	badania raportujące śmiertelność, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia niepożądane, ciśnienie krwi, stężenie lipidów, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie, jakość życia, koszty	metaanaliza

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

4.2.3 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu.

4.2.3.1 Brak ograniczeń w zakresie populacji

4.2.3.1.1 Bangalore 2007

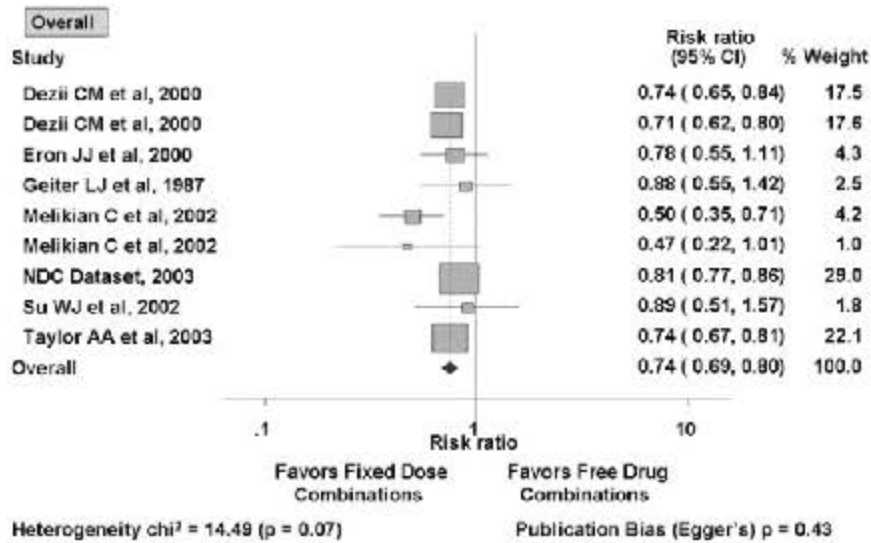
Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) w porównaniu z politerapią na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Do publikacji włączono dziewięć prac, które spełniały kryteria włączenia. Pośród badań włączonych, dwa prowadzone były w populacji pacjentów z gruźlicą (RCT, kontrolowana próba kliniczna z randomizacją), jedno w populacji pacjentów zakażonych HIV (RCT), trzy w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (retrospektywne) i jedno w populacji pacjentów z cukrzycą (retrospektywne). W poszczególnych badaniach włączono 57-6058 pacjentów.

Przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie ryzyka obniżenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *non-compliance*) u wszystkich pacjentów – do analizy wyników włączono wszystkie odnalezione badania (por. Rys. 5) w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem (por. Rys. 6); a także w zakresie wyników raportowanych wyłącznie w RCT (por. Rys. 7) oraz wyników raportowanych wyłącznie w badaniach retrospektywnych (por. Rys. 8). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem względnej miary efektu – ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). Jak wykazano na wykresach, już w większości poszczególnych włączonych badań, zaobserwowano istotną statystycznie przewagę zastosowania terapii lekami złożonymi w porównaniu z politerapią.

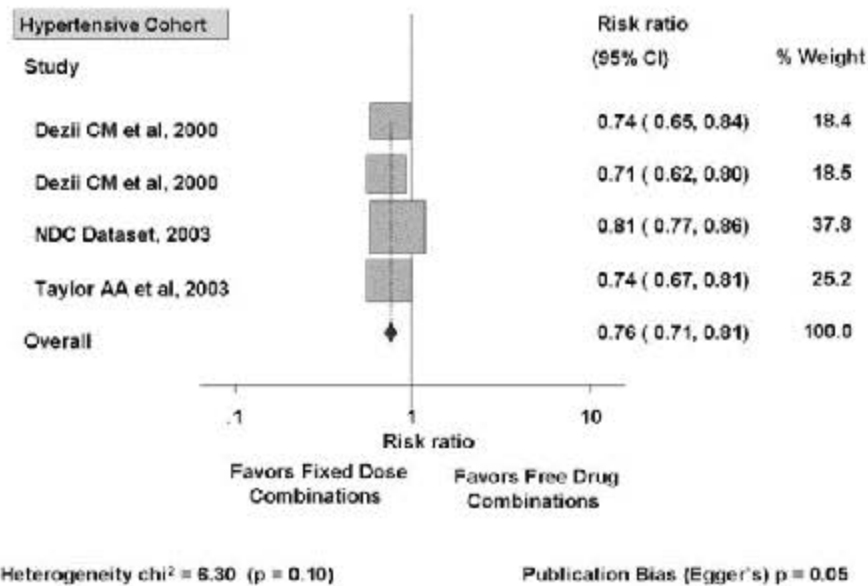
W przypadku uwzględnienia wszystkich odnalezionych dowodów klinicznych (por. Rys. 5) wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko *non-compliance* przy zastosowaniu preparatów złożonych $RR = 0,74$; $95\%CI = (0,69; 0,80)$. Podobne wyniki uzyskano w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem (por. Rys. 6), wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko *non-compliance* przy zastosowaniu preparatów złożonych $RR = 0,76$; $95\%CI = (0,71; 0,81)$. Wyniki metaanalizy badań retrospektywnych (por. Rys. 8) również wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko *non-compliance* przy zastosowaniu preparatów złożonych w porównaniu z politerapią $RR = 0,73$; $95\%CI = (0,67; 0,80)$. Jedynie analiza wyników RCT (por. Rys. 7) nie wskazała różnic istotnych statystycznie między analizowanymi interwencjami $RR = 0,83$; $95\%CI = (0,64; 1,07)$.

Rys. 5. Metaanaliza wyników badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na ryzyko *non-compliance* - analiza

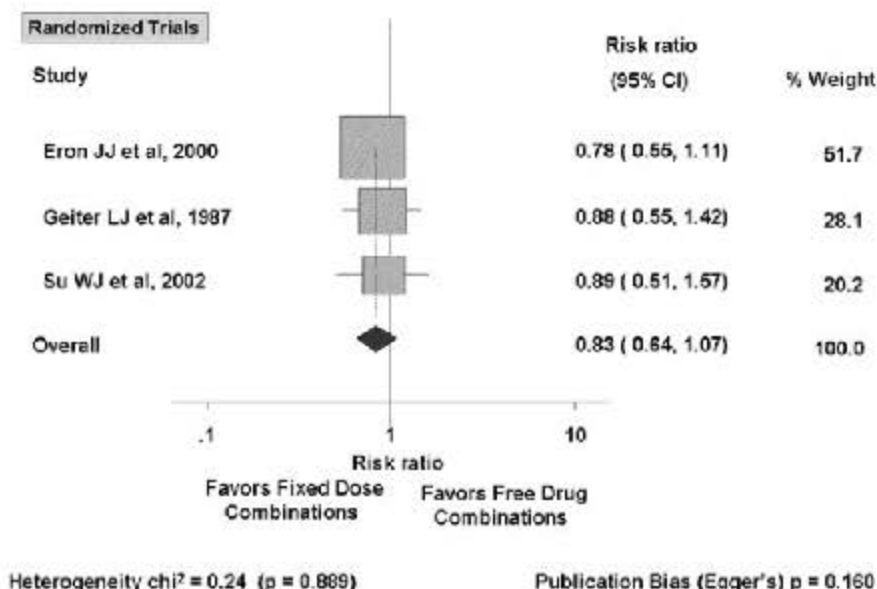
bez ograniczeń w zakresie populacji i typu badań klinicznych (Bangalore 2007).



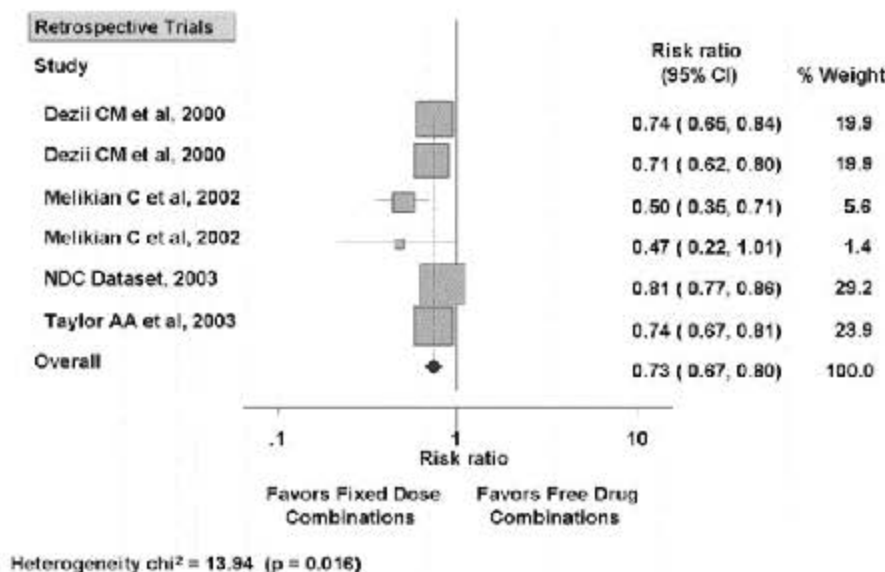
Rys. 6. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na ryzyko *non-compliance* - analiza w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem (Bangalore 2007).



Rys. 7. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na ryzyko *non-compliance* - analiza na podstawie wyników RCT (Bangalore 2007).



Rys. 8. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na ryzyko *non-compliance* - analiza na podstawie wyników badań retrospektywnych (Bangalore 2007).



4.2.3.1.2 Connor 2004

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania preparatów złożonych (ang. *fixed-dose combination*) oraz opakowań jednostkowych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W zakresie oceny preparatów złożonych do publikacji włączono trzy prace, które spełniały kryteria włączenia. Pośród badań włączonych: dwa prowadzone były w populacji pacjentów z gruźlicą, jedno

w populacji pacjentów z HIV (RCT). W poszczególnych badaniach włączono 105-701 pacjentów.

Przeprowadzono jedynie jakościową analizę wyników. W populacji pacjentów z gruźlicą nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie *compliance* wśród pacjentów stosujących preparaty złożone w porównaniu z politerapią (dwa badania). Natomiast w populacji pacjentów zakażonych HIV obserwowano istotne statystycznie zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych w grupie pacjentów stosujących preparaty złożone. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie skuteczności terapii.

4.2.3.1.3 Dulmen 2017

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu różnych strategii prowadzenia terapii na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W zakresie oceny preparatów złożonych do publikacji włączono dwie prace, które spełniały kryteria włączenia. Pośród przeglądów włączonych: jeden dotyczył populacji pacjentów z chorobą wrzodową żołądka, a drugi populacji pacjentów z nadciśnieniem.

Przeprowadzono jedynie jakościową analizę wyników. W populacji pacjentów z chorobą wrzodową uzyskano istotną statystycznie różnicę w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych na korzyść terapii opartej na trzech lub mniej podaniach leków dziennie w porównaniu z terapią opartą na czterech do sześciu podaniach leków dziennie ($p = 0,001$). Istotnie statystycznie różnice obserwowano także w porównaniu z większą liczbą podań leków, tj. 7-11 podań ($p = 0,009$); 12 i więcej podań ($p < 0,0001$).

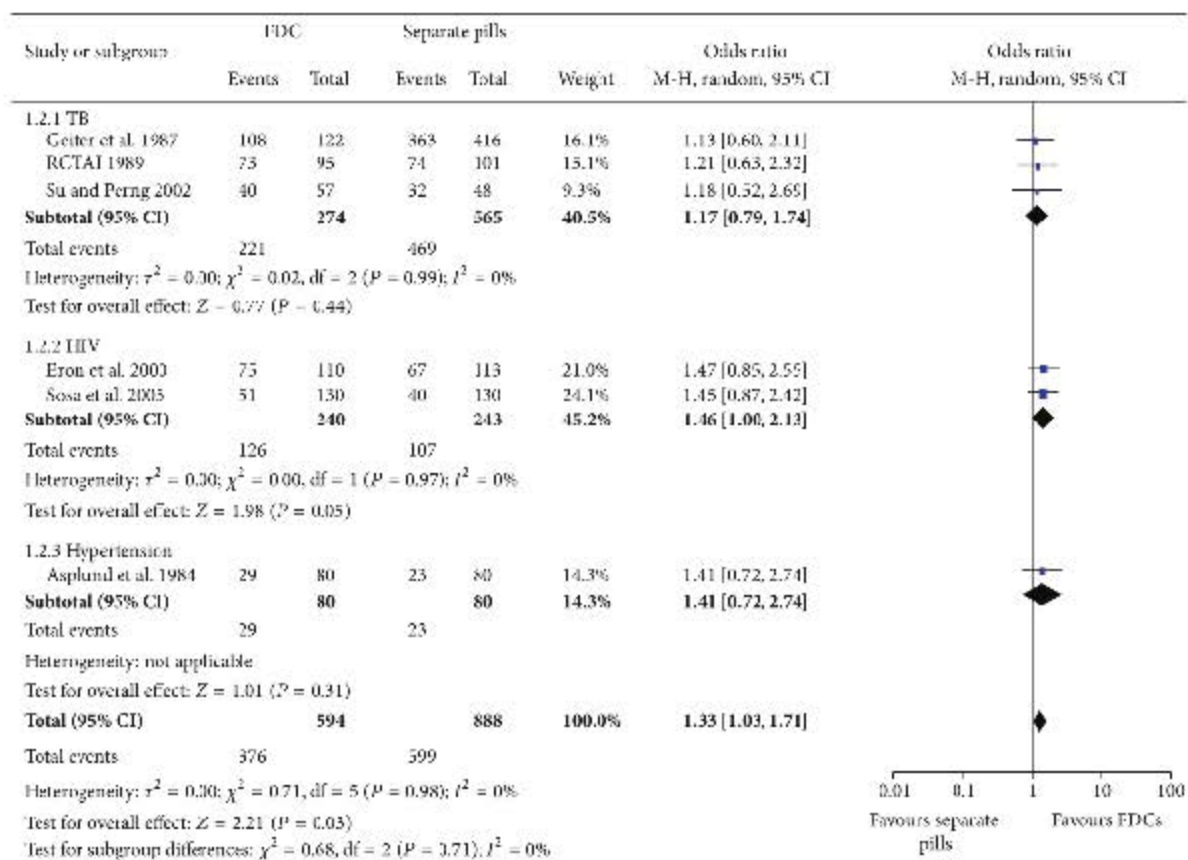
Podobne wyniki uzyskano w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem. Odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem jednej dawki leku dziennie w porównaniu z grupą leczoną tradycyjnie (91.4% versus 83.2%, $p < 0.001$).

4.2.3.1.4 Galen 2014

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Do publikacji włączono sześć RCT, które spełniały kryteria włączenia. Pośród badań włączonych: trzy prowadzone były w populacji pacjentów z gruźlicą, dwa w populacji pacjentów zakażonych HIV, a jedno w populacji pacjentów z nadciśnieniem. W poszczególnych badaniach włączono 105-538 pacjentów.

Przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych w każdej z wydzielonych subpopulacji oraz populacji obejmującej wszystkich pacjentów (por. Rys. 9). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem względnej miary efektu – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*). Analiza w subpopulacjach nie wykazała różnic istotnych statystycznie, jednakże analiza zbiorcza obejmująca pacjentów, we wszystkich wskazaniach wykazała na istotnie statystyczną przewagę zastosowania preparatów złożonych nad politerapią w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych OR = 1,33; 95%CI = (1,03; 1,71). Analiza wyników RCT nie wskazała istotnych statystycznie różnic między interwencjami RR = 0,83; 95%CI = (0,64; 1,07), $p = 0,03$.

Rys. 9. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń lekarskich w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach pacjentów z gruźlicą (1.2.1. TB), zakażonych HIV (1.2.2. HIV) oraz z nadciśnieniem (1.2.3. Hypertension) (Galen 2014).



4.2.3.2 Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym

4.2.3.2.1 Gupta 2010

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania preparatów złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*) a także bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Do publikacji włączono piętnaście prac, które spełniały kryteria włączenia. Pośród badań włączonych: dziewięć badań miało charakter prospektywny a siedem kolejnych retrospektywny. W poszczególnych badaniach włączono 23-8711 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie ryzyka poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem względnej miary efektu – ilorazu szans. Jedynie w przypadku punktów końcowych odnoszących się do redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi analizę przeprowadzono z wykorzystaniem różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*).

Jak wykazano na wykresach, już w większości poszczególnych włączonych badań, zaobserwowano istotnie statystycznie przewagę zastosowania terapii lekami złożonymi w porównaniu z politerapią w zakresie *compliance*.

Metaanaliza wyników w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), a także wyników w zakresie *compliance* oraz wytrwałości w terapii (ang. *persistance*), wykazała istotne statystycznie różnice wyników na korzyść prowadzenia terapii z zastosowaniem preparatów złożonych w porównaniu z politerapią.

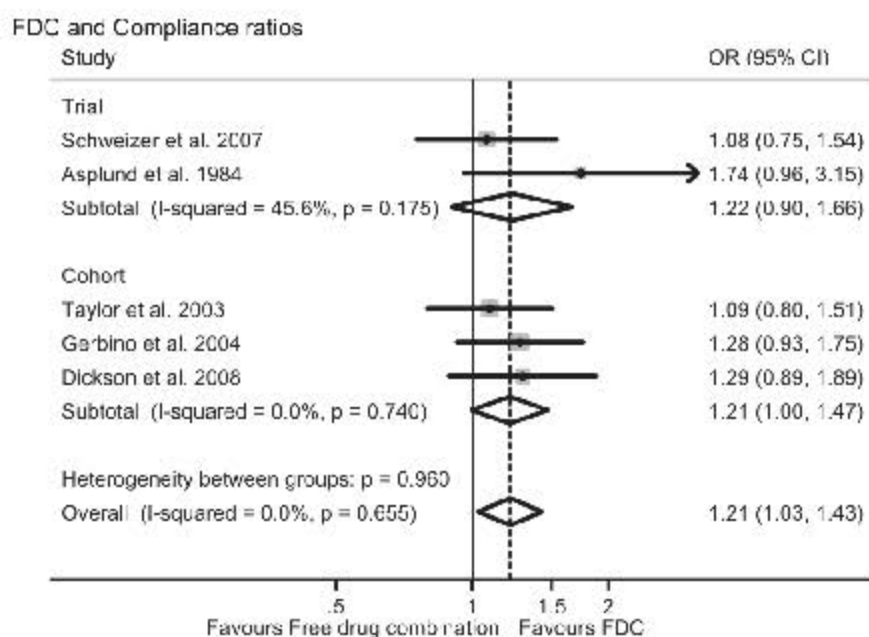
Metaanaliza wyników trzech badań klinicznych oraz dwóch badań kohortowych (n = 17 999) wykazała, że użycie FDC wiązało się z istotnie statystycznie lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) w porównaniu z politerapią OR = 1,21; 95%CI = (1,03; 1,43) p = 0,02 (por. Rys. 10).

Analiza wyników trzech badań kohortowych (n = 12 653) w zakresie wytrwałości w terapii (ang. *persistance*) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w terapii z zastosowaniem FDC i politerapii OR = 1,54; 95%CI = (0,95; 2,49) p = 0,08 (por. Rys. 11), choć widoczny jest trend w kierunku korzyści ze stosowania FDC.

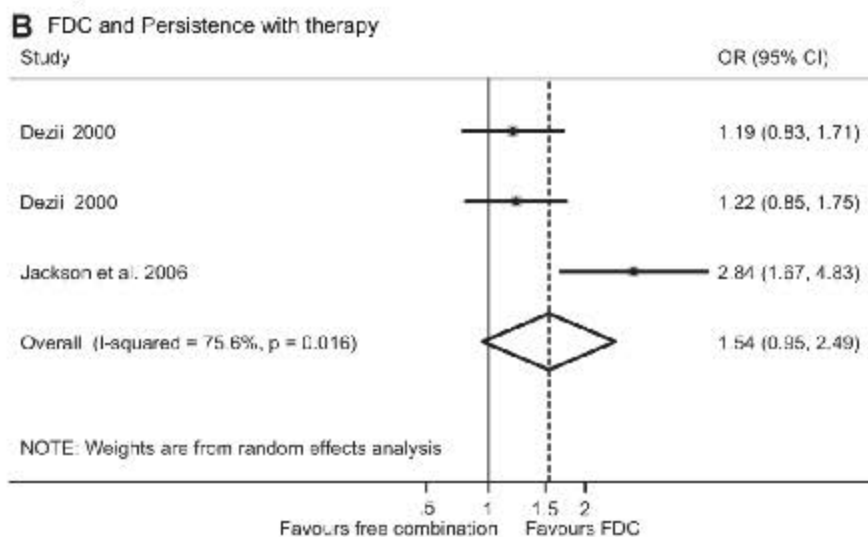
Łączna analiza wyników dla obu punktów końcowych wykazała, że użycie FDC wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w porównaniu z politerapią OR = 1,29; 95%CI = (1,11; 1,50); (por. Rys. 12).

Analiza efektów klinicznych w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia krwi (por. Rys. 13), redukcji rozkurczowego ciśnienia krwi (por. Rys. 14), normalizacji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (por. Rys. 15) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych (por. Rys. 16) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między zastosowaniem terapii FDC a terapii złożonej z wielu preparatów jednoskładnikowych.

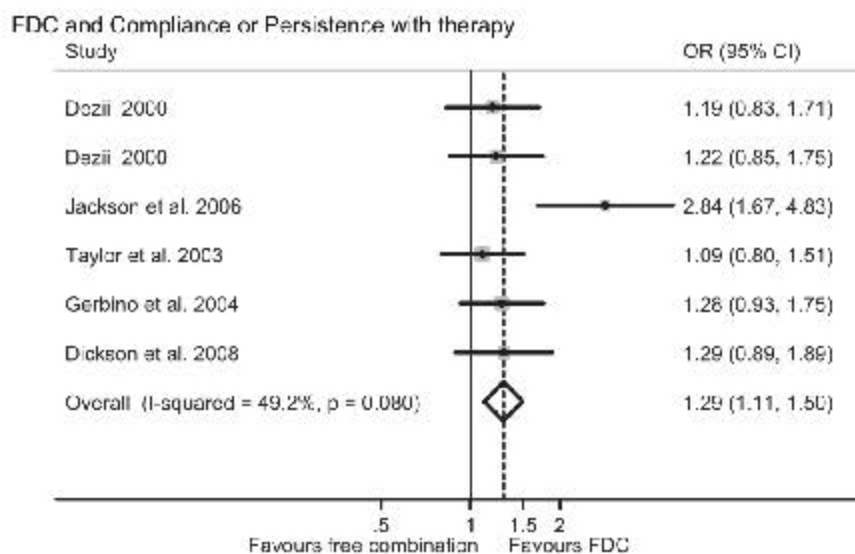
Rys. 10. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*; Gupta 2010).



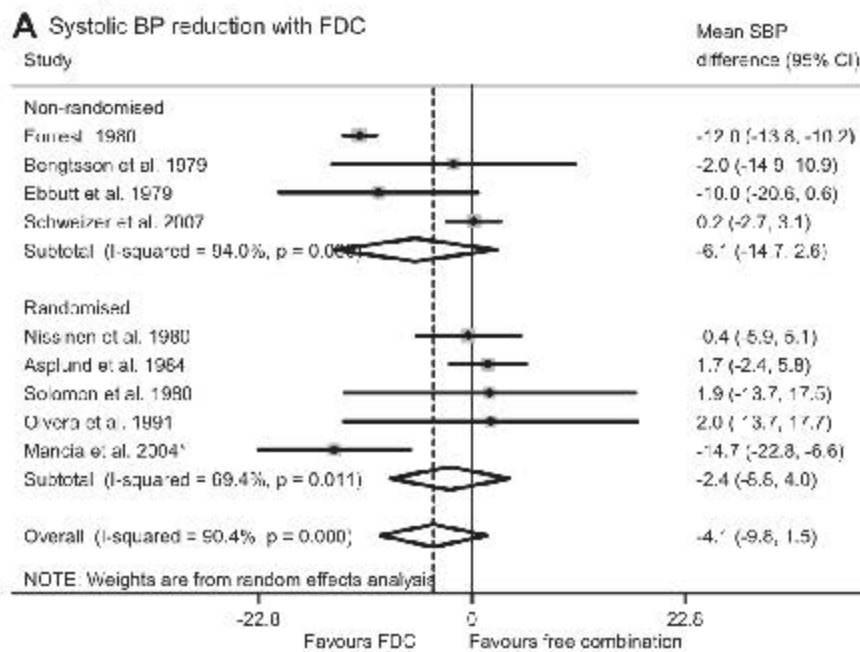
Rys. 11. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na wytrwałość w terapii (ang. *persistence*; Gupta 2010).



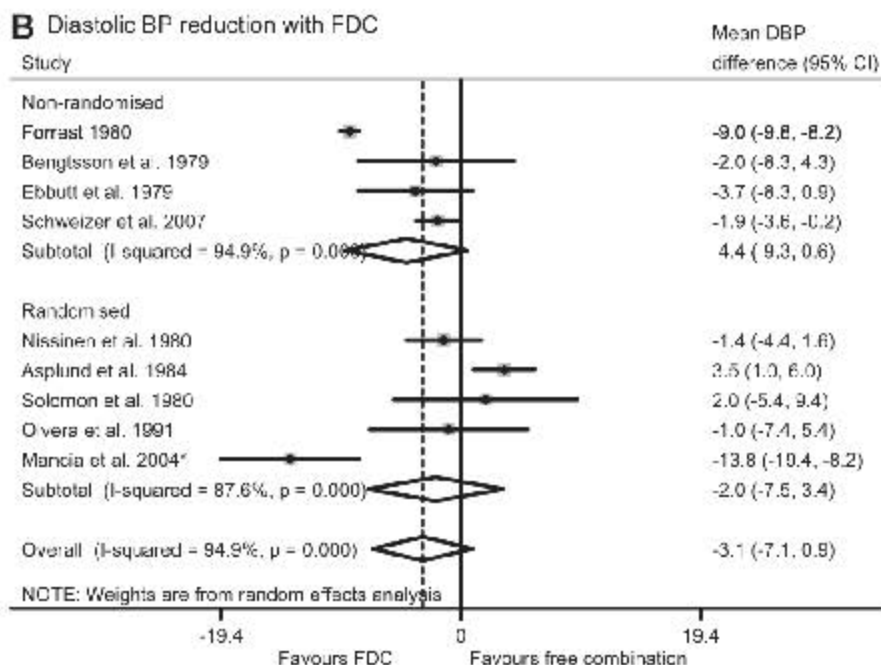
Rys. 12. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) oraz wytrwałość w terapii (ang. *persistence*; Gupta 2010).



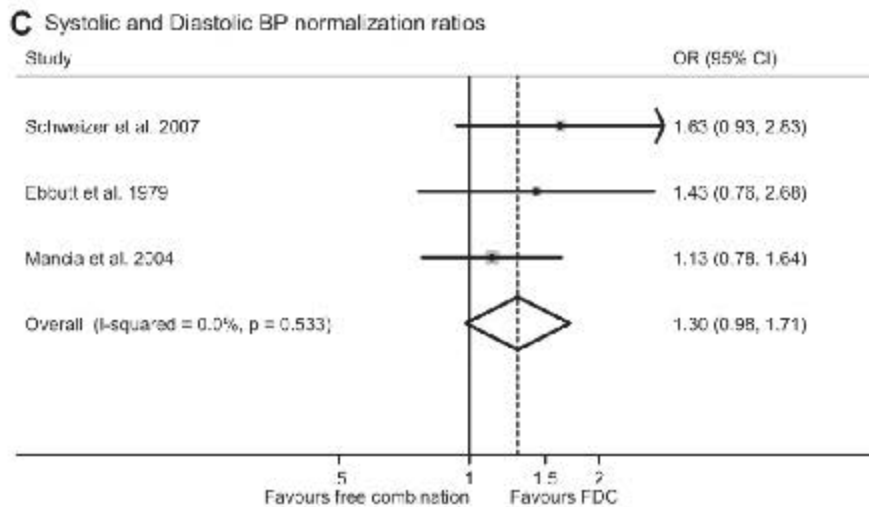
Rys. 13. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).



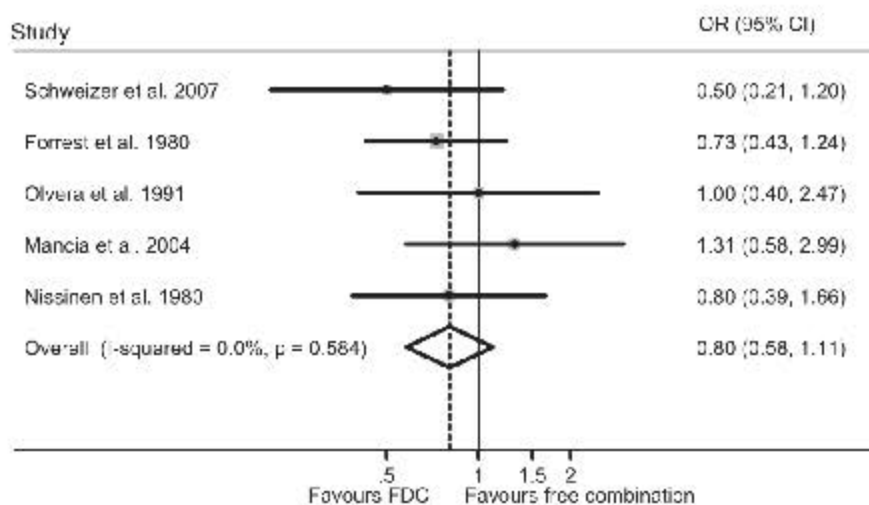
Rys. 14. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).



Rys. 15. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na normalizację skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).



Rys. 16. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Gupta 2010).



4.2.3.2.2 Mallat 2016

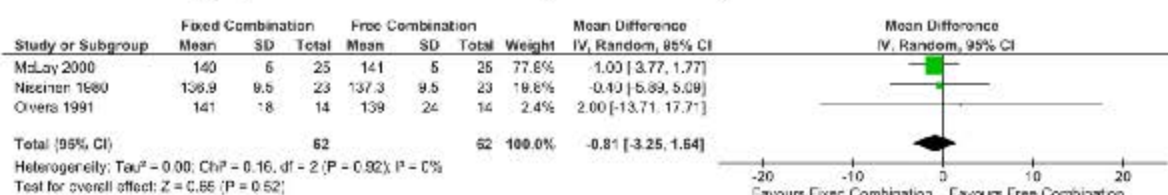
Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6) przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*) a także bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Do publikacji włączono siedem RCT, które spełniały kryteria włączenia. W poszczególnych badaniach włączono 14-160 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Do analizy wyników w zakresie zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych włączono trzy badania, niestety z uwagi na zidentyfikowane przez autorów publikacji różnice w metodyce pomiarów punktów końcowych niemożliwe było przeprowadzenie analizy ilościowej. W dwóch włączonych do analizy badaniach (Asplund 1984, McLay 2000) nie

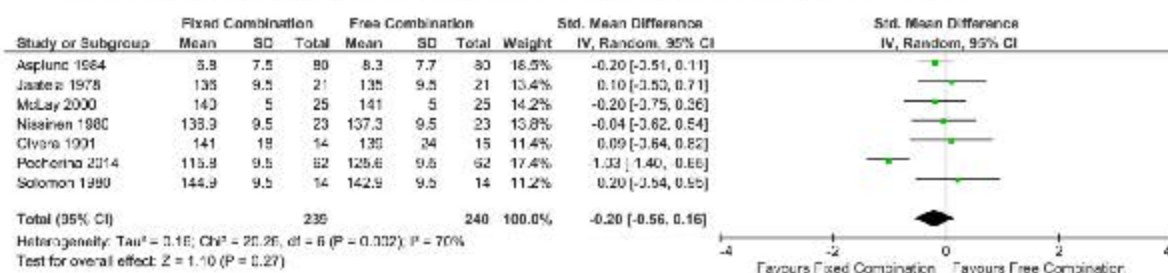
wykazano istotnych statystycznie różnic między terapią preparatami założonymi a politerapią. W trzecim z włączonych badań (Pecherina 2014) wykazano istotny statystycznie wzrost *compliance* w grupie pacjentów leczonych FDC.

W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Analiza efektów klinicznych w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia krwi mierzonego jako różnica średnich (por. Rys. 17) oraz jako standaryzowana różnica średnich (por. Rys. 18), kontroli ciśnienia krwi (por. Rys. 19) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych (por. Rys. 20) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między zastosowaniem terapii FDC i politerapii.

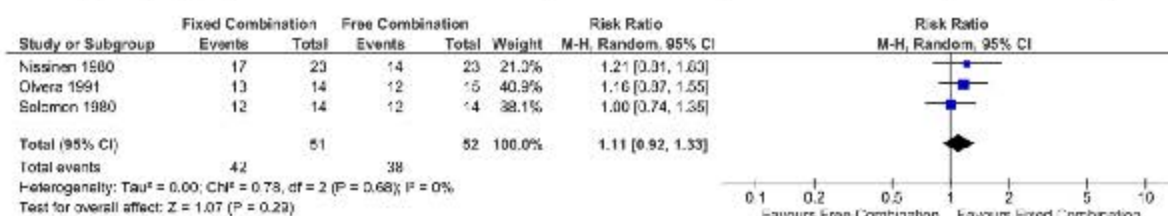
Rys. 17. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi mierzonego jako różnica średnich (Mallat 2016).



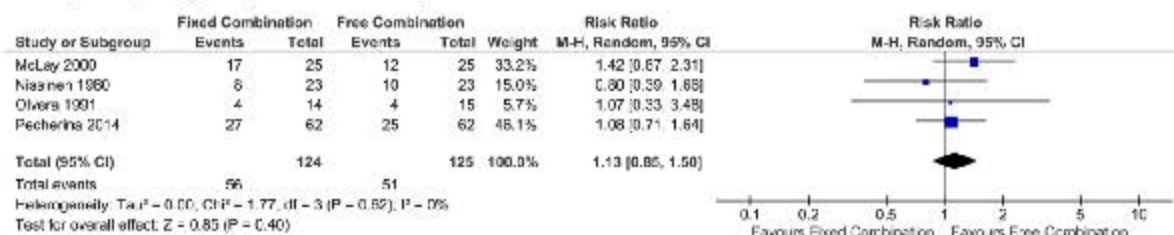
Rys. 18. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi mierzonego jako standaryzowana różnica średnich (Mallat 2016).



Rys. 19. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na kontrolę ciśnienia krwi (Mallat 2016).



Rys. 20. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Mallat 2016).



4.2.3.3 Pacjenci zakażeni HIV

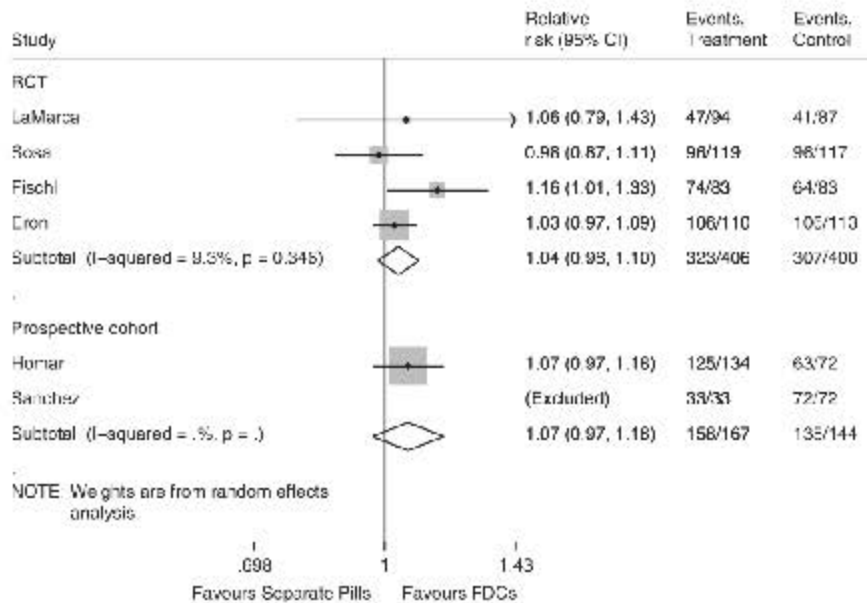
4.2.3.3.1 Ramjan 2014

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów oraz skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Do publikacji włączono 21 prac, które spełniały kryteria włączenia. Pośród badań włączonych: sześć stanowiło RCT, 10 – prospektywne badania kohortowe, 5 – retrospektywne badania kohortowe. W poszczególnych badaniach włączono 12-15 933 pacjentów zakażonych HIV.

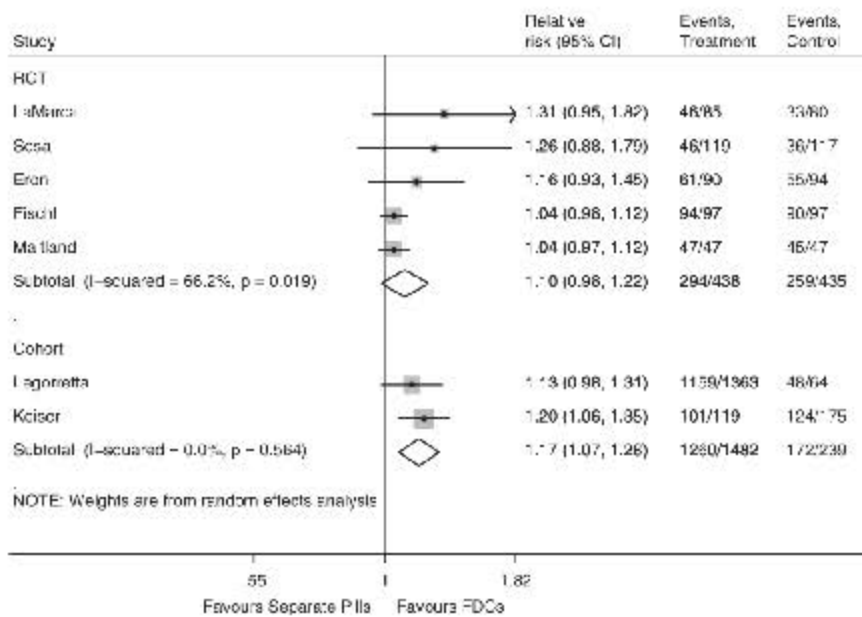
Przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie wpływu stosowanej terapii na supresję wirusologiczną (por. Rys. 21) oraz na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (por. Rys. 22). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem względnej miary efektu – ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). Metaanalizę prowadzono oddzielnie dla wyników RCT oraz pozostałych typów badań.

Metaanaliza wyników w zakresie efektywności terapii mierzonej supresją wirusologiczną (por. Rys. 21) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Metaanaliza wyników w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (por. Rys. 22) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść terapii FDC w porównaniu z politerapią w przypadku analizy opartej na danych badań kohortowych RR = 1,17; 95%CI = (1,07; 1,26).

Rys. 21. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. fixed-dose combination) na supresję wirusologiczną (Ramjan 2014).



Rys. 22. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. fixed-dose combination) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Ramjan 2014).



4.2.3.4 Pacjenci z cukrzycą

4.2.3.4.1 Hutchins 2011

Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. fixed-dose combination) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Do publikacji włączono 17 prac, które spełniały

kryteria włączenia. W poszczególnych badaniach włączono 326-35 546 pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu drugiego.

W publikacji przeprowadzono jedynie jakościową analizę wyników. W siedmiu badaniach raportowano dane dotyczące przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Zmiana strategii leczenia z terapii opartej o wiele produktów na FDC wpływała na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych o 3,5%-12,4%. Pozostanie na pierwotnej terapii wpływało na zmianę parametru średnio w zakresie -1,5% do 5,0% ($p < 0,005$). Ocena preferencji pacjentów w zakresie typu prowadzonej terapii wykazała na przewagę FDC. Analiza odnalezionych analiz ekonomicznych wykazała mniejsze zużycie zasobów wśród pacjentów stosujących FDC, co prowadziło do obniżenia miesięcznych kosztów terapii. Dwie analizy efektywności kosztów wykazały korzyści kliniczne stosowania FDC w porównaniu z terapią wieloma produktami (wydłużenie przeżycia) przy uzyskaniu oszczędności (terapia FDC jest terapią dominującą).

4.2.3.5 Profilaktyka chorób układu krążenia

4.2.3.5.1 Bahiru 2017

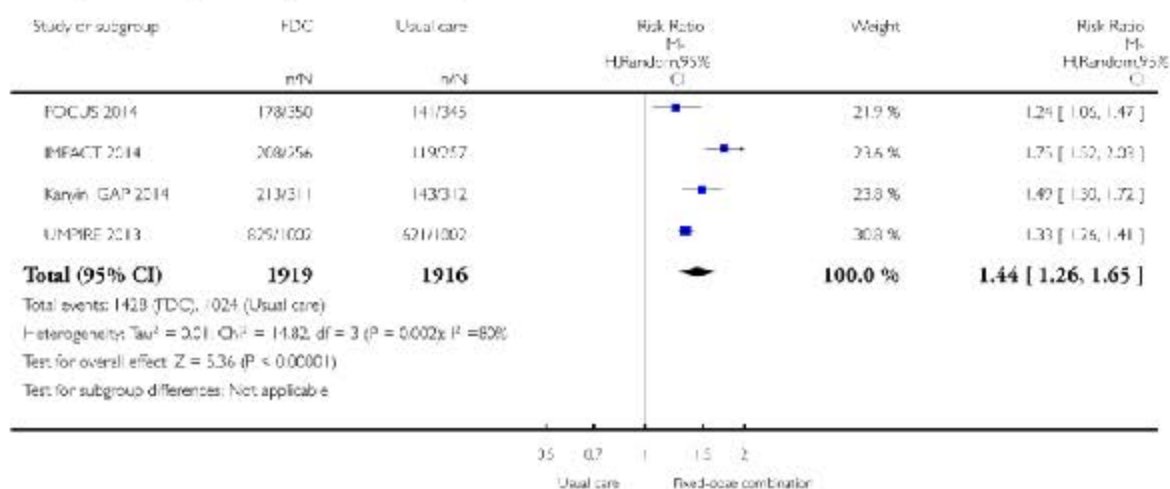
Jak wcześniej opisano (por. Tab. 6), przegląd przeprowadzono w celu oceny wpływu zastosowania leków złożonych (ang. fixed-dose combination) na efekty terapii, a także na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Do publikacji włączono trzynaście RCT, które spełniały kryteria włączenia. W badaniach włączono 9059 pacjentów, u których stosowano profilaktykę chorób układu krążenia.

Przeprowadzono metaanalizę wyników badań w zakresie wpływu stosowanej terapii na efekty kliniczne oraz na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (por. Rys. 23) i fakt przetrwania terapii (Rys. 24). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem względnej miary efektu – ryzyka względnego.

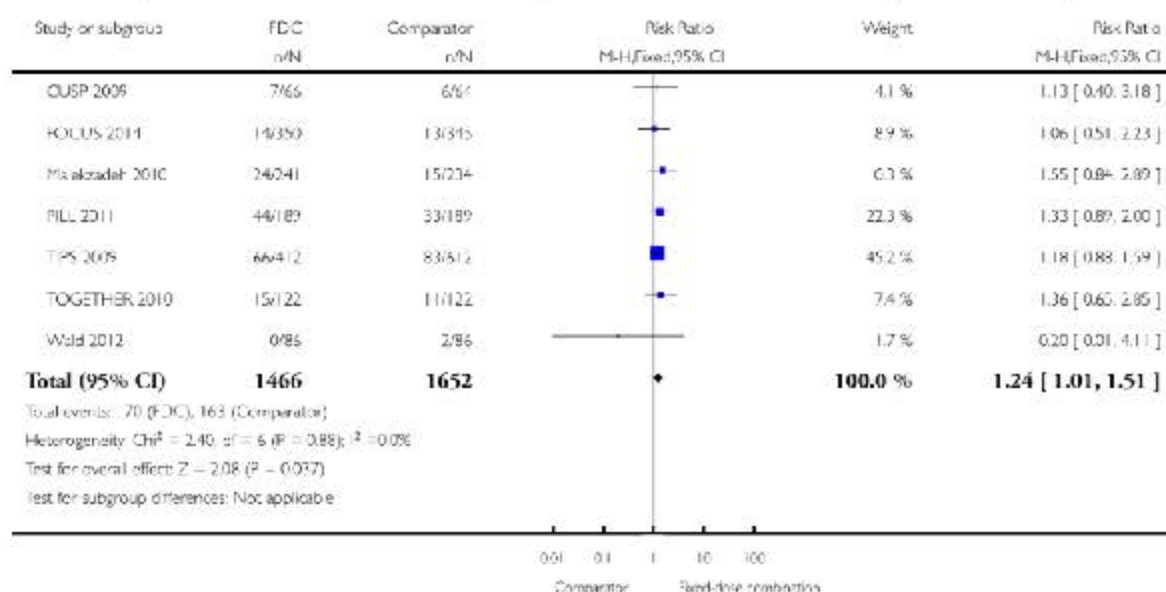
Metaanaliza wyników w zakresie efektywności klinicznej terapii wykazała, iż zastosowanie FDC wiązało się z lepszą kontrolą ciśnienia krwi oraz z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny, śmiertelności związanej z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego czy wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Metaanaliza wyników wykazała, że użycie FDC wiązało się z istotnie statystycznie lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w porównaniu z politerapią $RR = 1,44$; $95\%CI = (1,26; 1,65)$. Również istotną statystycznie przewagę FDC nad terapią wieloskładnikową uzyskano w zakresie punktu końcowego obejmującego przerwanie terapii $RR = 1,24$; $95\%CI = (1,01; 1,51)$.

Rys. 23. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych – ogółem (Bahiru 2017).



Rys. 24. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. *fixed-dose combination*) na przerywanie terapii (Bahiru 2017).



4.2.3.6 Analiza dodatkowa – efektywność ekonomiczna terapii złożonej w porównaniu z politerapią

Celem analizy ekonomicznej (Kawalec 2015) była ocena zasadności ekonomicznej leczenia produktem złożonym indapamidem i amlodypiną (Tertens-AM[®]) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z politerapią indapamidem i amlodypiną w Polsce.

W analizie ujęto dwa podejścia: pierwsze uwzględnia różnice w efektywności wynikające z lepszego stosowania się do zaleceń (ang. *compliance*), oszacowane na podstawie opublikowanego badania dla innych molekuł stosowanych w terapii nadciśnienia – analiza podstawowa (1) oraz drugie zakładające brak różnic w efektywności lub stosowaniu się do zaleceń

między terapią preparatami złożonymi i politerapią indapamidu z amlodipiną – podejście konserwatywne (2).

Analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Parametryzację modelu oparto na podstawie danych literaturowych, a w przypadku ich braku korzystano z opinii polskich ekspertów klinicznych. Modelowanie przeprowadzono na podstawie modelu Markowa, w dożywotnym horyzoncie czasowym. W modelu założono modyfikację schematu leczenia (dodanie antagonisty receptora angiotensyny do aktualnego schematu terapii). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą układu sercowo-naczyniowego, oszacowano na podstawie badania Framingham Heart Study. Różnicę w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjentów oszacowano na podstawie wyników metaanalizy Gupta 2010, którą zaktualizowano na potrzeby modelu. Aktualizacja wykazała, że prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń jest większe w przypadku FDC w porównaniu z politerapią (iloraz szans: OR = 1,68). Jako jedyny predyktor różnicy w wynikach zdrowotnych między pacjentami uznano ciśnienie skurczowe. Do oceny jakości życia wykorzystano dane dla populacji ogólnej w Polsce oraz informacje o redukcji jakości życia wynikającej z wystąpienia uwzględnionych w analizie zdarzeń klinicznych. Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjenta. Wzięto pod uwagę tylko bezpośrednie koszty medyczne.

W ramach analizy ekonomicznej określono lata życia skorygowane o jakość oraz koszty całkowite z obu uwzględnionych perspektyw.

Leczenie preparatem FDC (indapamidu i amlodipiny) w miejsce politerapii wiązało się z uzyskaniem dodatkowych 7,6 dnia życia w pełnym zdrowiu oraz dłuższym o 2,9 dnia przeżyciem. Stosowanie FDC okazało się tańsze w porównaniu z politerapią zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego oraz pacjenta (tj. perspektywy wspólnej). Zastosowanie FDC indapamidu i amlodipiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dominuje nad politerapią, przy założeniu różnic w efektach zdrowotnych lub jest tańsze w odniesieniu do politerapii w przypadku pominięcia różnic w efektach zdrowotnych.

4.2.4 Podsumowanie

Wyniki przedstawionych powyżej przeglądów systematycznych oraz metaanaliz potwierdzają związek między zastosowaniem w praktyce klinicznej preparatów złożonych a zwiększeniem przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych w porównaniu z politerapią. Wyniki odnalezionych badań potwierdzają tę zależność w szerokim spektrum wskazań, zarówno w przypadku analiz zbiorczych, jak i analiz w subpopulacjach. Należy zatem wnioskować, że zastosowanie preparatów złożonych korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń w zakresie *compliance*. Terapie preparatami złożonymi są również preferowane przez pacjentów. Ponadto w większości odnalezionych analiz wykazano brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności i bezpieczeństwie terapii preparatami złożonymi i politerapii, co pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej obu schematów leczenia.

Dodatkowo do opracowania włączono wyniki analizy ekonomicznej Kawalec 2015, w której szacowano efektywność-kosztową oraz użyteczność-kosztową terapii preparatami złożonymi w porównaniu z politerapią w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Efekt zwiększenia przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych wpływał na nieznaczne zwiększenie zyskanych lat życia oraz zyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Ponadto

terapia preparatem złożonym wiązała się z obniżeniem kosztów terapii. Analogiczne wnioski uzyskano w analizach ekonomicznych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Hutchins 2011.

Można zatem przyjąć, że zastosowanie preparatów złożonych w porównaniu z politerapią nie tylko korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń w zakresie *compliance*, ale również wiąże się z uzyskaniem oszczędności dla płatnika oraz zyskaniem dodatkowych lat życia i dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość przez pacjentów.

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencję zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to wyłącznie z błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące różnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności i metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 20) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 5.1 i 5.2).

5.1 Heterogeniczność kliniczna

Szczegóły dotyczące charakterystyki włączonych badań opisano w rozdz. 20. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności klinicznej.

Kryteria włączenia pacjentów były niemalże jednakowe we wszystkich badaniach. Włączano [REDACTED].

Charakterystyka pacjentów nie różniła się w znaczący sposób. Średnia wieku [REDACTED].

[REDACTED]

We wszystkich badaniach interwencję stanowiło stosowanie raz dziennie złożonego produktu leczniczego zawierającego 75 mg diklofenaku oraz 20 mg omeprazolu, natomiast komparatorem była terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg) podawanych oddzielnie raz na dobę. [REDACTED]

[REDACTED]

Punkty końcowe oceniane w badaniach nie różniły się w znaczący sposób. W badaniu DIOM-PBE-04-TMW/12 oceniano punkty końcowe [REDACTED]. Natomiast w badaniu DIOM-BEMD-06-TMW/12 oceniono [REDACTED].

5.2 Heterogeniczność metodyczna

Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 20. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności metodologicznej.

Jedną z najważniejszych zidentyfikowanych różnic jest horyzont badania, który w badaniu DIOM-BEMD-06-TMW/12 był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach. We wspomnianym badaniu leczenie podawane było w [REDACTED]. Natomiast w pozostałych badaniach leczenie podawano [REDACTED].

Wszystkie badania były [REDACTED]. Wszystkie badania były badaniami [REDACTED], jednak w celu zmniejszenia ryzyka błędu systematycznego [REDACTED]. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu dla wszystkich ocenianych elementów, tym samym ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach oceniono na niskie.

5.3 Podsumowanie

W Tab. 7 przedstawiono zidentyfikowane istotne różnice kliniczne oraz metodologiczne badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 7. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne włączonych badań.

Element	DIOM-PBE-01-TMW/11	DIOM-PBE-04-TMW/12	DIOM-BEFI-02-TMW/12	DIOM-BEMD-06-TMW/12	DIOM-BESD-03-TMW/12
populacja	nie zidentyfikowano większych różnic				
interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
punkty końcowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
metodyka badania	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. W przypadku, gdy w badaniu były dostępne wyniki dla więcej niż jednej partii produktu dokonano połączenia wyników (wyciągnięto średnią z wartości średnich oraz obliczono odchylenie standardowe) z poszczególnych partii otrzymując sumaryczny wynik dla interwencji oraz grupy kontrolnej. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998]. W niniejszej analizie wszystkie oszacowane wyniki dotyczące różnicy ryzyka przedstawiono w postaci punktów procentowych (p.p.).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

7 Analiza biorównoważności

7.1.1 Diklofenak

oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 8).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 25).

Tab. 8. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12								
DIOM-PBE-01-TMW/11								
Wynik metaanalizy								

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 25.

██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 9).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW/12 oznaczenie oraz definicja analizowanego punktu końcowego różniła się od definicji w pozostałych badaniach (por. Tab. 64), jednak we wszystkich badaniach mierzona była ta sama wartość. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 26).

Tab. 9. ██████████
 – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 26. ██████████

– złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.

7.1.2 Omeprazol

oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 10 Tab. 12). Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 27).

Tab. 10.

– złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12								
DIOM-PBE-01-TMW/11								
DIOM-PBE-04-TMW/12								
Wynik metaanalizy								

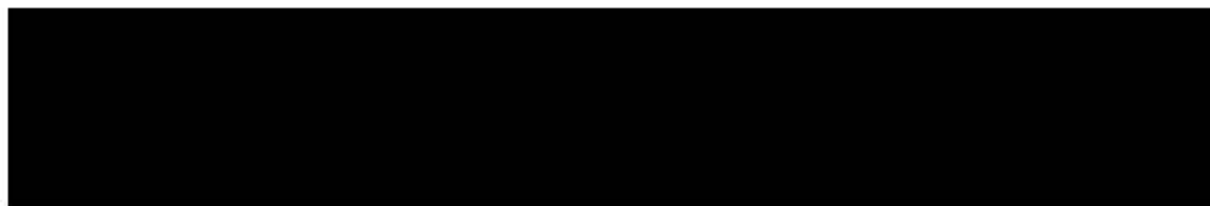
* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 27.

██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 11).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW/12 oznaczenie oraz definicja analizowanego punktu końcowego różniła się od definicji w pozostałych badaniach (por. Tab. 64), jednak we wszystkich badaniach mierzona była ta sama wartość. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 28).

Tab. 11. ██████████
 – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 28. ██████████

– złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.

7.2.1 Diklofenak

oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 12).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 29).

Tab. 12. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

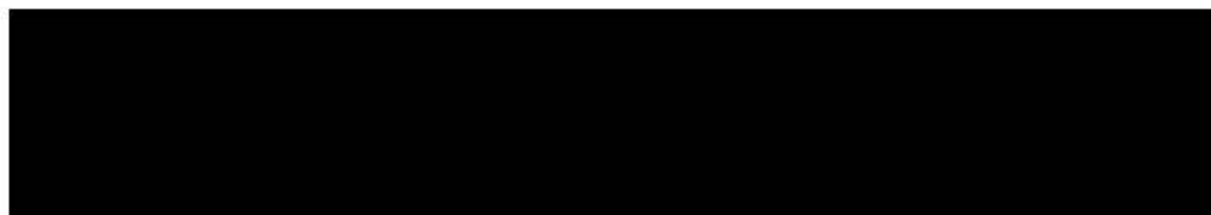
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12								
DIOM-PBE-01-TMW/11								
DIOM-PBE-04-TMW/12								
Wynik metaanalizy								

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 29. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.2.1.2 Leczenie przyjmowane na czczo

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 13).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 30).

Tab. 13. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 30. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.2.2 Omeprazol

██████████

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 14).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 31).

Tab. 14. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
DIOM-PBE-04-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 31. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 15).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 32).

Tab. 15. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 32. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.3.1 Diklofenak



oceniało w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 16).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy w ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 33).

Tab. 16. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

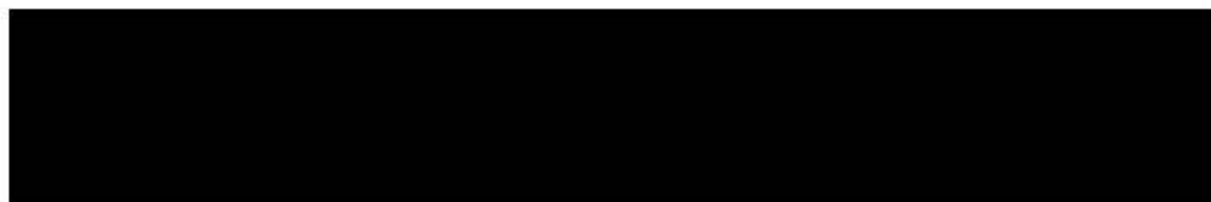
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
Wynik metaanalizy								████████████████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 33. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.
Miara efektu: różnica średnich.



oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 17).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 34).

Tab. 17. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 34. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.
Miara efektu: różnica średnich.

7.3.2 Omeprazol

oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 18).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 35).

Tab. 18. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

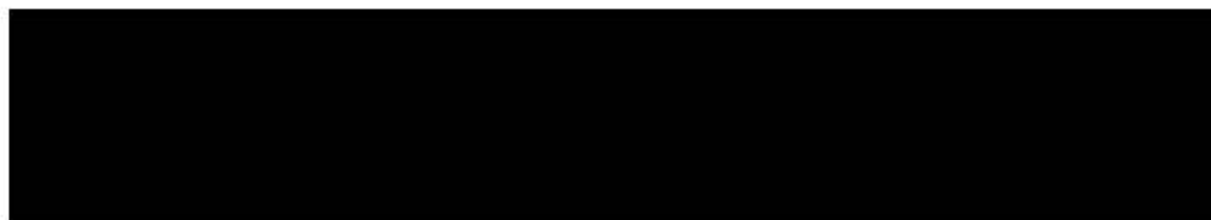
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	█	█	█	█	█	█	█	
DIOM-PBE-01-TMW/11	█	█	█	█	█	█	█	
DIOM-PBE-04-TMW/12	█	█	█	█	█	█	█	
Wynik metaanalizy								█

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 35. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.
Miara efektu: różnica średnich.



oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 19).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 36).

Tab. 19. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
Wynik metaanalizy								████████████████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 36. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.
Miara efektu: różnica średnich.



7.4.1 Diklofenak

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 20).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 37).

Tab. 20. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 37. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 21).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 38).

Tab. 21. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 38. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.4.2 Omeprazol

oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 22).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 39).

Tab. 22. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

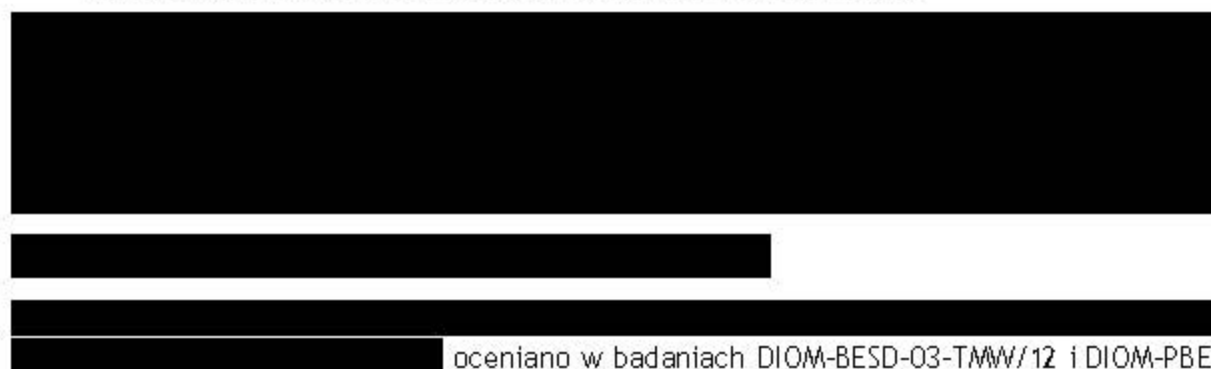
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12								
DIOM-PBE-01-TMW/11								
DIOM-PBE-04-TMW/12								
Wynik metaanalizy								

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 39. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 23).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 40).

Tab. 23. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DIOM-PBE-01-TMW/11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik metaanalizy								[redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 40. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.5.1 Diklofenak

[redacted]

W badaniu DIOM-PBE-01-TMW/11 [redacted] wyniósł [redacted] w grupie stosującej złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol, i [redacted] w grupie przyjmującej terapię złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Oszacowana

miara efektu – różnica średnich [] [] (por. Tab. 24).

Tab. 24. [] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-PBE-01-TMW/11	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

[] oceniano w badaniach DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań [] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 25).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy [] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 41).

Tab. 25. [] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
DIOM-PBE-01-TMW/11	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Wynik metaanalizy								[]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 41. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.

7.5.2 Omeprazol

██████████ oceniano w badaniach DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 26).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 42).

Tab. 26. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-PBE-04-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 42. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 27).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 43).

Tab. 27. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
Wynik metaanalizy								████████████████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.
[§] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.
 CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p;
 SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 43. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.

7.6.1 Diklofenak

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 28).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 44).

Tab. 28. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

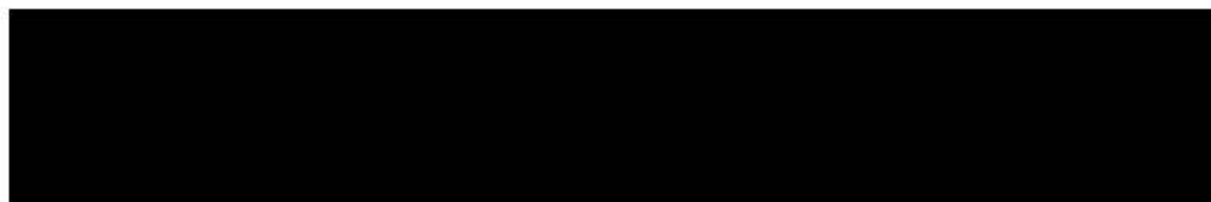
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik metaanalizy								██████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 44. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.6.1.2 ██████████

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 29).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 45).

Tab. 29. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

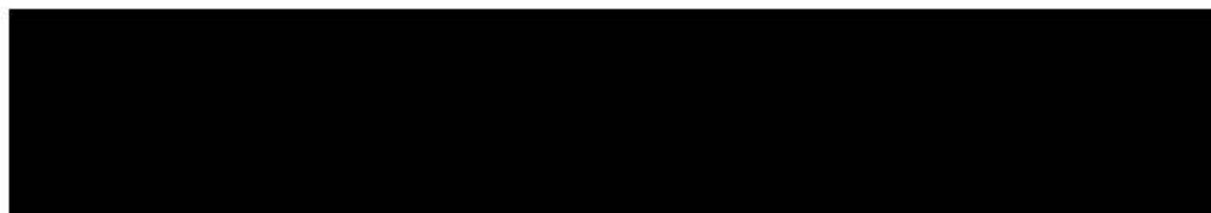
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 45. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.6.2 Omeprazol

██████████

██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 30).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12, DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 46).

Tab. 30. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

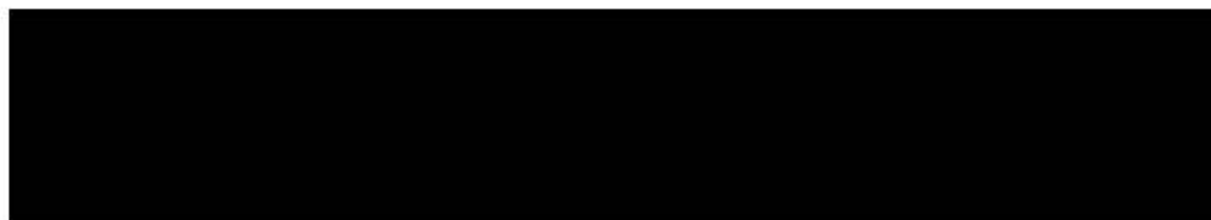
Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████
DIOM-PBE-04-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 46. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 31).

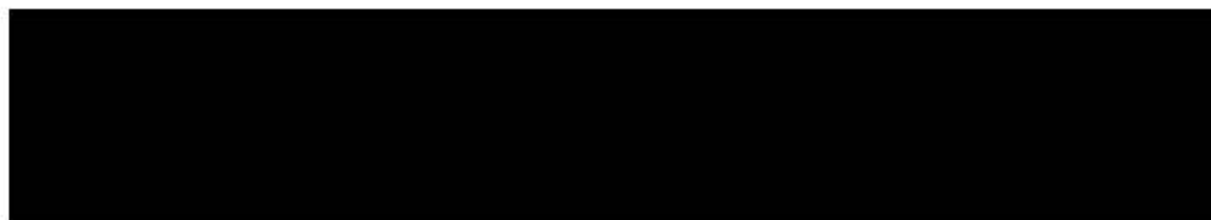
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEMD-06-TMW/12, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 47).

Tab. 31. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEMD-06-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
Wynik metaanalizy								████████████████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.
 § terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.
 CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p;
 SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 47. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.7.1 Diklofenak



██████████ oceniano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 32).

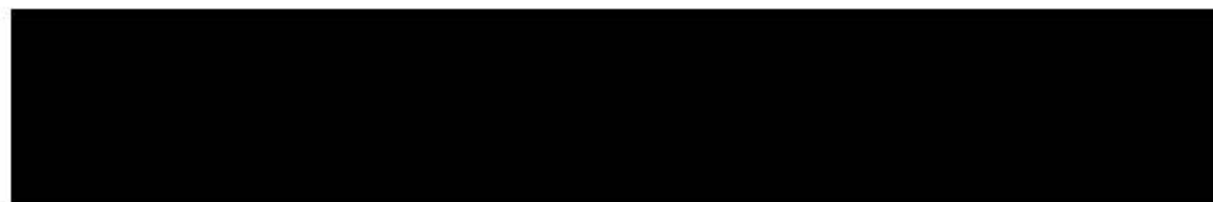
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 48).

Tab. 32. ██████████
 ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BEFI-02-TMW/12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████████████████████
Wynik metaanalizy								████████████████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.
 § terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.
 CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p;
 SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 48. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.7.1.2 ██████████

██████████ oceniało w badaniach DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 33).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy ██████████ ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 49).

Tab. 33. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
DIOM-PBE-01-TMW/11	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik metaanalizy								██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 49. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



7.7.2 Omeprazol

ocenia- niano w badaniach DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 34).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-PBE-01-TMW/11 i DIOM-PBE-04-TMW/12. Wyniki metaanalizy pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 50).

Tab. 34. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Hory- zont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-PBE-01-TMW/11								
DIOM-PBE-04-TMW/12								
Wynik metaanalizy								

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

§ terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 50. – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



ocenia- niano w badaniach DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki z poszczególnych badań pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku

i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 35).

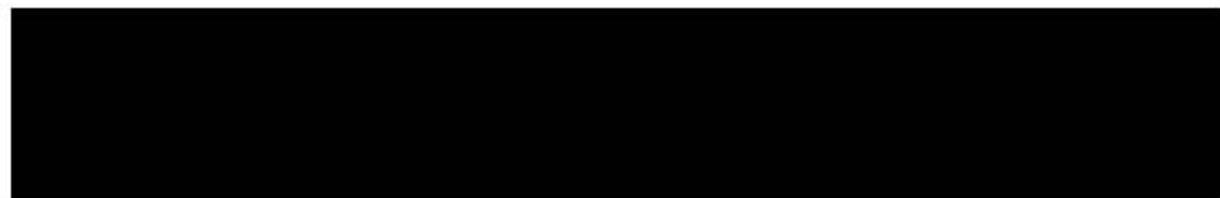
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-PBE-01-TMW/11. Wyniki metaanalizy [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Rys. 51).

Tab. 35. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*			Terapia złożona [§]			MD (95% CI), p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD	
DIOM-BESD-03-TMW/12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DIOM-PBE-01-TMW/11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik metaanalizy								[redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.
 § terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.
 CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p;
 SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

Rys. 51. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.



8 Analiza bezpieczeństwa

Występowanie [redacted] odnotowano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW12 i DIOM-BESD-03-TMW12. Wyniki z poszczególnych badań [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 36).

W badaniu DIOM-BEFI-02-TMW12 pacjenci przyjmowali produkty lecznicze [redacted] natomiast w badaniu DIOM-BESD-03-TMW12 [redacted], z tego względu nie przeprowadzono metaanalizy wyników ww. badań.

Tab. 36. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie [redacted]				
DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie [redacted]				
DIOM-BESD-03-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Występowanie [redacted] odnotowano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW12 i DIOM-BEMD-06-TMW12. Wyniki z poszczególnych badań [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 37).

W badaniu DIOM-BEFI-02-TMW12 pacjenci przyjmowali produkty lecznicze [redacted], natomiast w badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 [redacted], z tego względu nie przeprowadzono metaanalizy wyników ww. badań.

Tab. 37. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie ██████████				
DIOM-BEFI-02-TMW12	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████
Leczenie ██████████				
DIOM-BEMD-06-TMW12	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Występowanie ██████████ odnotowano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW12 i DIOM-BESD-03-TMW12. Wyniki z poszczególnych badań ██████████ pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 38).

W badaniu DIOM-BEFI-02-TMW12 pacjenci przyjmowali produkty lecznicze ██████████ natomiast w badaniu DIOM-BESD-03-TMW12 ██████████, z tego względu nie przeprowadzono metaanalizy wyników ww. badań.

Tab. 38. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie ██████████				
DIOM-BEFI-02-TMW12	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████
Leczenie ██████████				
DIOM-BESD-03-TMW12	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
---------	---------------	----------------------------	--	--

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Występowanie [redacted] odnotowano w badaniach DIOM-BEFI-02-TMW12, DIOM-BESD-03-TMW12 i DIOM-BEMD-06-TMW12. Wyniki z poszczególnych badań [redacted] [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Tab. 39).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania DIOM-BESD-03-TMW12 i DIOM-BEMD-06-TMW12. Wyników z badania DIOM-BEFI-02-TMW12 nie włączono do metaanalizy ze względu na przyjmowanie produktów leczniczych [redacted] w przeciwieństwie do pozostałych badań, gdzie produkty lecznicze [redacted]. Wyniki metaanalizy [redacted] pomiędzy [redacted] [redacted] leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol, a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 52 i Rys. 53).

Tab. 39. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie [redacted]				
DIOM-BEFI-02-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
Leczenie [redacted]				
DIOM-BEMD-06-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
DIOM-BESD-03-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

† terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

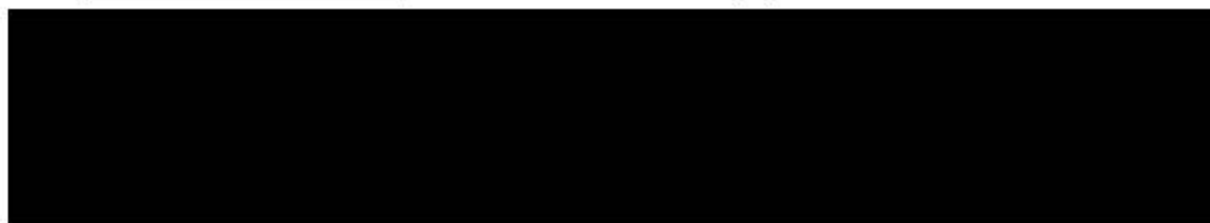
‡ RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 52. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona – leczenie ██████████. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 53. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona – leczenie ██████████. Miara efektu: różnica ryzyka.



██████████

W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 odsetek pacjentów, u których wystąpił ██████████ w horyzoncie ██████████ wyniósł ██████████ w grupie stosującej złożony produkt leczniczy i ██████████ w grupie stosującej terapię złożoną. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [██████████] oraz różnica ryzyka [██████████] (por. Tab. 40).

Tab. 40. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie ██████████				
DIOM-BEMD-06-TMW12	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

██████████

W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 odsetek pacjentów, u których wystąpiła ██████████ w horyzoncie ██████████ wyniósł ██████████ w grupie stosującej złożony produkt leczniczy i ██████████ w grupie stosującej terapię złożoną. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [██████████]

[redacted] oraz różnica ryzyka [redacted] (por. Tab. 41).

Tab. 41. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie [redacted]				
DIOM-BEMD-06-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]
				[redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

[redacted]

W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 odsetek pacjentów, u których wystąpiła [redacted] w horyzoncie [redacted] wyniósł [redacted] w grupie stosującej złożony produkt leczniczy i [redacted] w grupie stosującej terapię złożoną. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [redacted] [redacted] oraz różnica ryzyka [redacted] (por. Tab. 42).

Tab. 42. [redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie [redacted]				
DIOM-BEMD-06-TMW12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]
				[redacted]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

[redacted]

W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 odsetek pacjentów, u których wystąpiło [redacted] w horyzoncie [redacted] wyniósł [redacted] w grupie stosującej złożony produkt leczniczy i [redacted] w grupie stosującej terapię złożoną. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [redacted]

oraz różnica ryzyka [] (por. Tab. 43).

Tab. 43. [] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie []				
DIOM-BEMD-06-TMW12	[]	[]	[]	[]
				[]
				[]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W badaniu DIOM-BEMD-06-TMW12 odsetek pacjentów, u których wystąpiły [] w horyzontie [] wyniósł [] w grupie stosującej złożony produkt leczniczy i [] w grupie stosującej terapię złożoną. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [] oraz różnica ryzyka [] (por. Tab. 44).

Tab. 44. [] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.

Badanie	Horyzont, dni	Preparat złożony*, n/N (%)	Terapia złożona [†] , n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD [‡])
Leczenie []				
DIOM-BEMD-06-TMW12	[]	[]	[]	[]
				[]
				[]

* złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol.

[†] terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

[‡] RD podano w punktach procentowych..

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

9.1 Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR)

W Tab. 45 przedstawiono wszystkie działania niepożądane zanotowane w sprawozdaniach dotyczących bezpieczeństwa indywidualnych przypadków (ICSR, ang. *individual case safety reports*), w tym w raportach pracowników służby zdrowia, zgłoszeniach konsumentów, publikacjach naukowych, odnotowane przez właściwe organy na całym świecie oraz w zamawianych nieinterwencyjnych ICSR (również z nieinterwencyjnych badań), które otrzymał podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do stosowania diklofenaku i omeprazolu.

W Tab. 46 przedstawiono skumulowane i okresowe zestawienia zbiorcze danych dotyczących działań niepożądanych zgłaszanych pomiędzy datą pierwszej rejestracji na świecie (2 października 2014 r.) a momentem zakończenia zbierania danych prezentowanego PSUR (8 września 2015 r.) jeśli miały zastosowanie.

W okresie raportowania podmiot odpowiedzialny

Tab. 45. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych dla diklofenaku i omeprazolu w okresie skumulowanym i obejmującym PSUR.

	Waga zdarzenia niepożądanego	Odnotowane zdarzenia niepożądane	Liczba	Suma częściowa	Łącznie
Okres raportowania prezentowanego PSUR*	ciężkie	odnotowane	■	■	■
		nienotowane	■		
	nieciężkie	odnotowane	■	■	
		nienotowane	■		
Łączny okres†	ciężkie	odnotowane	■	■	■
		nienotowane	■		
	nieciężkie	odnotowane	■	■	
		nienotowane	■		

* okres od 9 marca 2015 r. do 8 września 2015 r.

† okres od 2 października 2014 r. do 8 września 2015 r.

PSUR – okresowy raport o bezpieczeństwie.

Tab. 46. Skumulowane i okresowe zestawienia zbiorcze danych dotyczących ciężkich i nieciężkich działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Spontaniczne, obejmujące właściwe organy (na całym świecie) oraz publikacje				Całkowicie spontaniczne łącznie	Nieinterwencyjne badania po wprowadzeniu do obrotu i raporty z innych źródeł	
	ciężkie		nieciężkie			ciężkie	
	okres	łącznie	okres	łącznie	okres	łącznie	
	■	■	■	■	■	■	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Spontaniczne, obejmujące właściwe organy (na całym świecie) oraz publikacje				Całkowicie spontaniczne	Nieinterwencyjne badania po wprowadzeniu do obrotu i raporty z innych źródeł	
	ciężkie		nieciężkie			łącznie	ciężkie
	okres	łącznie	okres	łącznie	okres		łącznie
Całkowita liczba działań	■	■	■	■	■		■

n.d. – nie dotyczy.

9.2 Dane z ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego. Działania niepożądane występujące u 1%-10% pacjentów obejmują bóle głowy, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty [ChPL DicloDuo Combi]. Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla produktu DicloDuo Combi® (por. Tab. 47, Tab. 48).

Tab. 47. Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz dane epidemiologiczne.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieswoiste reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne (w tym niedociśnienie i wstrząs) i anafilaktyczne. Reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność.	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja, dezorientacja, bezsenność, drażliwość, reakcje psychotyczne, koszmary senne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy.	Często
	Senność.	Rzadko
	Zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych (w szczególności u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja. Splątanie, omamy, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i senność, zaburzenia smaku, drżenia, drgawki, niepokój, zaburzenia krążenia mózgowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (nieostre widzenie), podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy.	Często
	Zaburzenia słuchu, szumy uszne.	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia serca	Obrzęki.	Rzadko
	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca.	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niewielkie podwyższenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (na przykład zawału serca lub udaru mózgu).	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (w tym duszność).	Rzadko
	Zapalenie płuc.	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia, utrata apetytu.	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty krwawe, krwotoczna biegunka, smoliste stolce, owrzodzenie przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją bądź bez takich powikłań), wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą mieć następstwa śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku.	Rzadko
	Nasilenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego i Crohna, zaparcia, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące przetyku, struktury błoniaste w jeliach, zapalenie trzustki.	Bardzo rzadko
	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy.	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Często
	Żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby (w izolowanych przypadkach piorunujące).	Rzadko
	Martwica wątroby, niewydolność wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka.	Często
	Pokrzywka.	Rzadko
	Nadwrażliwość na światło, wykwity skórne, zmiany pęcherzowe, wyprysk, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), wypadanie włosów, złuszczone zapalenie skóry, plamica, plamica alergiczna, świąd.	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nefrotoksyczność o różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia układu moczowego (np. krwimocz).	Bardzo rzadko

Tab. 48. Działania niepożądane zidentyfikowane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Rzadko
	Agranulocytoza, pancytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	Rzadko
	Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia, która może prowadzić do hipokalcemii	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często
	Pobudzenie, splątanie, depresja	Rzadko
	Agresja, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, senność	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Często
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego	Rzadko
	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Rzadko
	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często
	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego	Bardzo rzadko Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa	Niezbyt często
	Bóle stawów, bóle mięśni	Rzadko
	Oslabienie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	Zwiększona potliwość	Rzadko

10 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie pod względem skuteczności (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej). Ograniczeniem niniejszej analizy jest także brak badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem.

Wytyczne Europejskiej Agencji Leków z 2008 r. na temat nieklinicznego rozwoju złożonych produktów leczniczych [EMA 2008] w rozdziale 4.2.1 wskazują, że gdy opracowywany złożony produkt leczniczy zawiera substancje czynne, dla których istnieje dostatecznie udokumentowane doświadczenie kliniczne w ich indywidualnym oraz skojarzonym zastosowaniu u ludzi, na ogół nie jest wymagane przeprowadzenie nieklinicznych badań na zwierzętach. Natomiast wytyczne Europejskiej Agencji Leków z 2017 r. na temat klinicznego rozwoju złożonych produktów leczniczych [EMA 2017] wskazują, że, w przypadku złożonych produktów leczniczych zawierających substancje czynne o udokumentowanym pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka ich połączonego stosowania, wymagane jest wskazanie podobnej farmakokinetyki (zazwyczaj poprzez wykazanie biorównoważności) złożonego produktu leczniczego w stosunku do pojedynczych substancji czynnych przyjmowanych jednocześnie.

W przypadku analizowanych substancji czynnych (diklofenaku i omeprazolu) istnieje wystarczające doświadczenie w stosunku do ich zastosowania, zarówno indywidualnego, jak i w postaci terapii złożonej, u ludzi. Posiadają one udowodnioną skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych na każdej z tych substancji oddzielnie [Temmler 2014]. Ponadto, skojarzenie diklofenaku i omeprazolu jest od dawna stosowane w praktyce klinicznej, co potwierdza opinia eksperta klinicznego, i rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego (niesteroidowy lek przeciwzapalny podawany z inhibitorem pompy protonowej) [APD DicloDuo Combi 2017].

Dodatkowo bezpieczeństwo stosowania połączenia NLPZ z omeprazolem zostało potwierdzone przez EMA. Zgodnie z procedurą z czerwca 2010 r. (EMEA/H/A-30/1001), w sprawie ujednolicenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Losec pod różnymi nazwami, obowiązujących na obszarze Unii Europejskiej, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use*) działający przy Europejskiej Agencji Leków uznał, że produkt leczniczy Losec można stosować w zapobieganiu i leczeniu wrzodów żołądka wywołanych przez leki stosowane w leczeniu bólu i zapalenia zwane niselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi potwierdzając tym samym bezpieczeństwo stosowania połączenia NPLZ, w tym diklofenaku, z omeprazolem u ludzi [EMA 2010].

Tak więc, połączenie NLPZ (w postaci diklofenaku) i inhibitorów pompy protonowej (w postaci omeprazolu) jest skuteczną i dobrze przyjętą praktyką zapobiegania poważnym niepożądanym zdarzeniom żołądkowo-jelitowym u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia w związku ze stosowaniem NPLZ.

W związku z powyższym istnieje już dobrze udokumentowane doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu diklofenaku i omeprazolu u ludzi. Uwzględniając wytyczne EMA z 2008

i 2017 r. należy uznać, że dodatkowe dowody pochodzące z badań klinicznych nie są konieczne i wymagane, a istotne dla niniejszej analizy było przedstawienie dowodów biorównoważności (złożonego produktu leczniczego w stosunku do pojedynczych substancji czynnych przyjmowanych jednocześnie), w celu określenia konsekwencji łącznego podawania obu substancji.

Pewnym ograniczeniem analizy są również [REDACTED] [REDACTED] badań włączonych do niniejszego przeglądu. Wiąże się to ze specyfiką włączonych badań, które są badaniami [REDACTED], a więc badaniami [REDACTED]. [REDACTED]. Pomiedzy badaniami nie ma jednak znaczącej różnicy zarówno [REDACTED], w związku z tym wspomniane parametry nie obniżają wartości przeprowadzonych metaanaliz.

11 Dyskusja

11.1 Dostępne dane i wykorzystane metody

Celem pracy była ocena biorównoważności, skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®) w porównaniu z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Biorównoważność oraz bezpieczeństwo złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol oceniono na tle terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Ryzyko błędu systematycznego badań z randomizacją oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane.

W ramach przeglądów systematycznych ostatecznie włączono 5 raportów z badań pierwotnych dotyczących biorównoważności, dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych ani raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego opracowania ryzyko popełnienia błędu systematycznego (wg skali Cochrane) oceniono na niskie. Jakość danych pochodzących z włączonych badań oceniono na wysoką.

Wśród odnalezionych badań nie ma badania zaprojektowanego do oceny skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol. Jednak dla niniejszej analizy istotne było przedstawienie dowodów biorównoważności, w celu określenia konsekwencji łącznego podawania obu substancji. Wiąże się to z faktem, że zarówno diklofenak, jak i omeprazol, posiadają udowodnioną skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych dla każdej z tych substancji oddzielnie [Temmler 2014]. Ponadto, skojarzenie diklofenaku i omeprazolu jest od dawna obecne w praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego (niesteroidowy lek przeciwzapalny podawany z inhibitorem pompy protonowej) [NICE 2015, OARSI 2007, OARSI 2008, OARSI 2010, Wiland 2008].

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań włączonych do niniejszej analizy. Z uwagi na kliniczną i metodologiczną jednorodność badań DIOM-PBE-01-TMW/11, DIOM-BEFI-02-TMW/12 i DIOM-PBE-04-TMW/12 (), oraz badań DIOM-PBE-01-TMW/11, DIOM-BESD-03-TMW/12 i DIOM-BEMD-06-TMW/12 (), przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników z ww. badań uznano za wskazane.

11.2 Wyniki

11.2.1 Analiza biorównoważności

Analiza biorównoważności w niniejszym dokumencie polegała na analizie jakościowej oraz ilościowej danych dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

Zarówno analiza jakościowa, jak i wyniki przeprowadzonych metaanaliz [redacted] [redacted] pomiędzy złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

The content of this table is completely redacted with black bars.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 49).

Tab. 49. Zestawienie wyników metaanaliz dotyczących bio równoważności.

Punkt końcowy	Wynik porównania: MD (95% CI), p	
	[redacted]	[redacted]
Diklofenak		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Omeprazol		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Wynik porównania: MD (95% CI), p	

11.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa [redacted] częstości występowania wszystkich raportowanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [redacted].

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz [redacted] pomiędzy leczeniem z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej, w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: [redacted].

Z poszerzonej analizy bezpieczeństwa wynika, że podmiot odpowiedzialny w okresie sprawozdawczym (2 październik 2014 r. – 8 wrzesień 2015 r.) [redacted] na stronach internetowych wybranych agencji rejestracyjnych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Podsumowując, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można uznać, że złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol ma podobny profil bezpieczeństwa jak terapia złożona diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

12 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol jest biorównoważny z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego DicloDuo Combi® (diklofenak i omeprazol) posiadają udowodnioną skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa, co można wywnioskować na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych na każdej z tych substancji oddzielnie [Temmler 2014]. Skojarzenie diklofenaku i omeprazolu jest od dawna obecne w praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego (niesteroidowy lek przeciwzapalny podawany z inhibitorem pompy protonowej) [NICE 2015, OARSI 2007, OARSI 2008, OARSI 2010, Wiland 2008]. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2008, EMA 2017], istotne było przedstawienie dowodów biorównoważności. Tę biorównoważność potwierdzono na podstawie pięciu wysokiej jakości (rodzaju ■ wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT) badań klinicznych, które charakteryzowały się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego oraz w obrębie których nie zidentyfikowano uchybień w metodologii.

Dodatkowo należy uwzględnić wyniki przeprowadzonego przeglądu na temat wpływu zastosowania złożonych produktów leczniczych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta (ang. *compliance*). Wyniki ww. przeglądu pokazują, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarza i że w terapii złożonymi produktami leczniczymi są preferowane przez pacjentów. Zastosowanie złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi® zwiększy wygodę stosowania połączenia obu leków z perspektywy pacjenta i najprawdopodobniej przełoży się na przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza (ang. *compliance*) i większe efekty zdrowotne w praktyce klinicznej.

Reasumując, udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane.

13 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

13.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej przedstawiono strategię przeszukiwania baz danych w przeglądzie systematycznym (por. Tab. 50, Tab. 51 i Tab. 52).

Tab. 50. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diclofenac	11291
#2	Diclophenac	11321
#3	Dicrofenac	11299
#4	Dichlofenal	11291
#5	Diclonate P	11291
#6	Feloran	11291
#7	Voltarol	11295
#8	Novapirina	11291
#9	Orthofen	11291
#10	Ortofen	11291
#11	Orthophen	11293
#12	SR 38	11299
#13	Voltaren	11350
#14	GP 45,840	11291
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	11399
#16	Omeprazol	117
#17	Omeprazole	11698
#18	Prilosec	11433
#19	H 168 68	11428
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	11751
#21	#15 AND #20	130

Tab. 51. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'diclofenac'/exp OR 'diclofenac'	36705
#2	diclophenac	131

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	dicrofenac	19
#4	dichlofenal	0
#5	'diclonate P'	3
#6	feloran	25
#7	voltarol	238
#8	novapirina	4
#9	orthofen	7
#10	ortofen	11
#11	orthophen	18
#12	'sr 38'	22
#13	voltaren	2871
#14	'gp 45,840'	8
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	36782
#16	'omeprazole'/exp OR 'omeprazole'	30298
#17	omeprazol	623
#18	prilosec	846
#19	'h 168 68'	22
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	20327
#21	75 AND mg	167383
#22	20 AND mg	462320
#23	#15 AND #21	1218
#24	#20 AND #22	3368
#25	#23 AND #24	32

Tab. 52. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1534
#2	Diclofenac	4274
#3	Diclophenac	32
#4	Dicrofenac	4
#5	Dichlofenal	5
#6	Diclona te P	2
#7	Feloran	6
#8	Voltarol	44
#9	Novapirina	4
#10	Orthofen	2
#11	Ortofen	2
#12	Orthophen	2

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	SR 38	27891
#14	Voltaren	239
#15	GP 45,840	7
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	32057
#17	MeSH descriptor: [Omeprazole] explode all trees	2484
#18	omeprazol	129
#19	Omeprazole	3849
#20	Prilosec	23
#21	H 168 68	914
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	5092
#23	75 mg	27333
#24	20 mg	65793
#25	#16 AND #23	2075
#26	#22 AND #24	2363
#27	#25 AND #26	150
	Cochrane Reviews	124
	Other Reviews	1
	Trials	24
	Cochrane Groups	1

13.2 Przegląd systematyczny dla *compliance*

Tab. 53. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych dla *compliance* – data ostatniego przeszukiwania: 11.12.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	drug combinations[MeSH Terms]	81337
#2	fixed	205458
#3	bitherap*	195
#4	bi-therap*	63
#5	#2 OR #3 OR #4	205709
#6	combin*	1842242
#7	dose*	1426888
#8	dosage*	1467886
#9	preparation*	515259
#10	formulation*	128330
#11	mixture*	220978
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4475793
#13	#12 AND #5	55864
#14	co-formulat*	434

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#15	coformulat*	329
#16	multi-ingredient*	192
#17	multiingredient*	1
#18	poly-pill*	2
#19	polypill*	360
#20	all-in-one	1256
#21	FDC	2146
#22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4691
#23	#22[Text Word]]	2118
#24	#13 OR #24	57442
#25	#1 OR #24	135627
#26	Compliance[MeSH Terms]	69843
#27	Complian*	155161
#28	medication adherence[MeSH Terms]	13519
#29	adheren*	157758
#30	persistence	77052
#31	stay-on	1326
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	364495
#33	#25 AND #32 Filters: published in the last 5 years; Humans	1080

14 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

14.1 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 54).

Tab. 54. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Mihetiu 2012a	[Redacted]
2	Mihetiu 2012b	[Redacted]
3	Mihetiu 2012c	[Redacted]
4	Mihetiu 2013a	[Redacted]
5	Mihetiu 2013b	[Redacted]

Nr	Oznaczenie	Publikacja

14.2 Opracowania wtórne – przegląd dla *compliance*

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 55).

Tab. 55. Zestawienie opracowań wtórnych włączonych do opracowania – przegląd dla *compliance*.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bahiru 2017	Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 06;3:CD009868.
2	Bangalore 2007	Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. <i>Am J Med</i> . 2007 Aug;120(8):713-9.
3	Connor 2004	Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. <i>Bull World Health Organ</i> . 2004 Dec;82(12):935-9.
4	Dulmen 2017	Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2007 Apr 17;7:55.
5	Galen 2014	Galen V, A K, Nellen JF, Nieuwkerk PT. The Effect on Treatment Adherence of Administering Drugs as Fixed-Dose Combinations versus as Separate Pills: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. <i>AIDS Research and Treatment</i> . 2014 [cited 2017 Dec 13]. Available from: https://www.hindawi.com/journals/art/2014/967073/
6	Gupta 2010	Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. <i>Hypertension</i> . 2010 Feb;55(2):399-407.
7	Hutchins 2011	Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jun;27(6):1157-68.
8	Kawalec 2015	Kawalec P, Holko P, Stawowczyk E, Borowiec Ł, Filipiak KJ. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. <i>Kardiol Pol</i> . 2015;73(9):768-80.
9	Mallat 2016	Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLOS ONE</i> . 2016 Aug 22;11(8):e0161285.
10	Ramjan 2014	Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. <i>Trop Med Int Health</i> . 2014 May;19(5):501-13.

15 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

15.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 56).

Tab. 56. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2008;12(11):1-278, iii.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję.
2	Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment.</i> 2008;12(11):1-178.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję.
3	Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2015;6.	Interwencja niezgodna z PICOS.
4	Kojima Y, Takeuchi T, Kawaguchi S, Takahashi Y, Ota K, Harada S, Nouda S, Higuchi K. Effect of proton pump inhibitor therapy and healing effect of irsogladine on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal lesions in healthy volunteers. <i>Gastrointestinal Endoscopy.</i> 2016;83(5 SUPPL. 1):AB322.	Interwencja niezgodna z PICOS.
5	Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RBM, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2012;1.	Interwencja niezgodna z PICOS.
6	Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, Landewé RBM. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2011;10.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję.
7	Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, van Tulder Maurits W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2008;1.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję.
8	Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanus A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2002;4.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		stosowali wnioskowaną interwencję.
9	Soto Alvarez J. Economic evaluation of the use of diclofenac/misoprostol in the treatment of osteoarticular diseases. <i>An Med Interna</i> . 2000;17(9):477-84.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
10	Wuytack F, Smith V, Cleary BJ. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016;7.	Do przeglądu nie włączono badań, w których pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję.

15.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 57).

Tab. 57. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira IA, Zimmermann AF, Storb BH, Farias MR. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rev Bras Reumatol</i> . 2011;51(1):20-39.	Interwencja niezgodna z PICOS.
2	Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. <i>Ital J Gastroenterol Hepatol</i> . 1998;30(1):43-7.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
3	Massimo Claar G, Monaco S, Del Vecchio Blanco C, Capurso L, Fusillo M, Annibale B. Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 1998;12(5):463-8.	Sposób dawkowania niezgodny z PICOS.
4	Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2010;40(6):504-10.	Sposób dawkowania niezgodny z PICOS.
5	Goldstein JL, Chan FK, Lanas A, Wilcox CM, Peura D, Sands GH, Berger MF, Nguyen H, Scheiman JM. Haemoglobin decreases in NSAID users over time: an analysis of two large outcome trials. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2011;34(7):808-16.	Sposób dawkowania niezgodny z PICOS.

15.3 Opracowania wtórne – przegląd dla *compliance*

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla *compliance* (por. Tab. 58).

Tab. 58. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla *compliance*.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur Respir J</i> . 2013 Sep;42(3):721-32.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
2	Aldir I, Horta A, Serrado M. Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Jan;30(1):89-97.	Nieodpowiedni typ publikacji: <i>narrative review</i> , nie przedstawiono wyników badań.
3	Bardou M, Barkun AN, Hamza S, Le Ray I, Goirand F. Pharmacokinetic and clinical evaluation of esomeprazole and ASA for the prevention of gastroduodenal ulcers in cardiovascular patients. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2012 Sep;8(9):1199-208.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
4	Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. <i>Adv Ther</i> . 2012 Jan;29(1):26-40.	Nieodpowiedni typ publikacji: badanie pierwotne.
5	Cates AN, Farr MRB, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014 Apr 16;(4):CD009868.	Włączono w wersji zaktualizowanej – Bahiru 2017.
6	Calleja Rivero JL, Zerpa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. <i>Medwave</i> . 2016 Sep 27;16(8):e6549.	Przeгляд przeglądów (Bangalore + Gupta), ze względu na brak analizy ilościowej oraz aktualizacji wyszukiwań zdecydowano o włączeniu przeglądów pierwotnych.
7	Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. <i>Medicine (Baltimore)</i> [Internet]. 2015 Oct 23;94(42). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620781/	Nieodpowiednia interwencja: w większości badań schemat leczenia między interwencją a komparatorem obejmował różne substancje czynne.
8	Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. <i>Prev Med</i> . 2017 Jun;99:269-76.	Nieodpowiednia interwencja: w większości badań schemat leczenia między interwencją a komparatorem obejmował różne substancje czynne lub dotyczył podawania leków w dawkach podzielonych a nie jako FDC.
9	Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2015 Sep 14;9:1303-14.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
10	Ernstzen DV, Louw QA, Hillier SL. Clinical practice guidelines for the management of chronic musculoskeletal pain in primary healthcare: a systematic review. <i>Implement Sci</i> . 2017 05;12(1):1.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
11	Farooq S, Singh SP. Fixed dose-combination products in psychiatry: Systematic review and meta-analysis. <i>J Psychopharmacol (Oxford)</i> . 2015 May;29(5):556-64.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
12	Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016 May 17;(5):1-142.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
13	Gallwitz B. A safety evaluation of empagliflozin plus linagliptin for treating type 2 diabetes. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2017 Dec;16(12):1399-405.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
14	Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2013 Jul 10;7:675-82.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
15	Januszko-Giergielewicz B, Kubiak M, Gromadziński L. [The role of combination therapy in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease]. <i>Prz Lek</i> . 2013;70(4):199-204.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
16	Jayasheel BG. Regulatory requirements for marketing fixed dose combinations. <i>Perspect Clin Res</i> . 2010;1(4):120-3.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
17	Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. <i>Front Pharmacol [Internet]</i> . 2013 [cited 2017 Dec 13];4. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2013.00091/full	Przegląd przeglądów, oparty o Connor, ze względu na brak analizy ilościowej oraz aktualizacji wyszukiwań zdecydowano o włączeniu przeglądu pierwotnego.
18	Lima GC, Silva EV, Magalhães P de O, Naves JS. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Brazilian Journal of Microbiology</i> . 2017 Apr 1;48(2):198-207.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
19	Machnicki G, Ong SH, Chen W, Wei ZJ, Kahler KH. Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: adherence, persistence, healthcare utilization and costs. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2015 Dec;31(12):2287-96.	Nieodpowiedni typ publikacji: badanie pierwotne.
20	Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit-Risk. <i>Pain Pract</i> . 2014 Apr;14(4):378-95.	Nieodpowiednie punkty końcowe: brak wyników w zakresie <i>compliance</i> .
21	Muscente F, De Caterina R. Polypill: quo vadis? <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> . 2016 Nov;17(11):783-92.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
22	Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Stribild®): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. <i>Drugs</i> . 2014 Jan;74(1):75-97.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
23	Ram CVS. Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. <i>Manag Care</i> . 2013 Dec;22(12):45-55.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.
24	Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. <i>Clin Rheumatol</i> . 2006;25 Suppl 1:S22-29.	Nieodpowiedni typ publikacji: artykuł poglądowy.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
25	Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Feb 15;205:147-56.	Nieodpowiedni typ publikacji: metaanaliza pojedynczych pacjentów.

16 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 59 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	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	Przeгляд 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 pre test/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 paneli ekspertów.

CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

17 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®). Na ww. stronie odnaleziono komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący diklofenaku oraz informacje Prezesa Urzędu w sprawie nowych zaleceń bezpieczeństwa dla diklofenaku oraz o środkach ostrożności zalecanych przy stosowaniu produktów leczniczych zawierających NLPZ diklofenak [URPL].

Zgodnie z komunikatem z 2013 roku [URPL diklofenak] korzyści ze stosowania diklofenaku przewyższają ryzyko, jednakże obecnie dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowych tętnic w związku ze stosowaniem diklofenaku, podobnie do obserwowanego w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów COX-2.

Stosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane u osób ze stwierdzoną zastoinową niewydolnością serca (klasy II-IV wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)), chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgowych. U tych osób należy dokonać weryfikacji leczenia.

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu) należy ostrożnie rozważyć rozpoczęcie leczenia diklofenakiem.

U wszystkich pacjentów, diklofenak należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez okres nie dłuższy niż to konieczne do kontrolowania objawów.

Wszystkie odnalezione informacje Prezesa Urzędu [URPL 2013a, URPL 2013b] zgodnie podają, że działanie ogólnoustrojowe diklofenaku na serce i układ krążenia jest podobne do tego jakie mają na nie selektywne inhibitory COX-2, inna grupa leków przeciwbólowych. Ma to zastosowanie przede wszystkim wtedy, gdy diklofenak jest stosowany w wysokich dawkach i przez dłuższy czas. Dlatego też Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków zalecił aby środki ostrożności, jakie już obowiązują dla minimalizacji ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w tętnicach przy stosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2, przyjąć dla diklofenaku.

EMA / EudraVigilance

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®). Odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa diklofenaku oraz omeprazolu [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 26 października 2017 roku odnotowano ogółem 29 308 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej diklofenak oraz 18 880 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej omeprazol. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 85 lat. Większość raportowanych zdarzeń w przypadku diklofenaku dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń tkanki skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Z kolei dla omeprazolu najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi przez Europejską Agencję Leków były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, zranienia, zatrucia i powikłania proceduralne, nieprawidłowości w badaniach oraz zaburzenia tkanki skóry i tkanki podskórnej.

FDA / MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®). Nie zidentyfikowano również doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania diklofenaku czy omeprazolu stosowanych indywidualnie [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®). Odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa diklofenaku oraz omeprazolu stosowanych indywidualnie [DrugLib].

W związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających omeprazol raportowano następujące zdarzenia niepożądane: nieskuteczność leku, pominięcie dawki leku, choroba refluksowa przełyku, złe samopoczucie, niestrawność, wymioty, ból, użycie niezgodne ze wskazaniem, umyślne niewłaściwe zastosowanie leku, ból górnej części brzucha, nudności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, skurcze mięśni, hipostezja, nadciśnienie tętnicze, stan splątania, problemy związane ze zmianą produktu leczniczego, łaknienie, odbarwienie skóry, wzdęcia, zaburzenia metaboliczne.

Zgodnie z komunikatami dotyczącymi diklofenaku stosowanie tej substancji czynnej wpływa na zwiększone ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz ze strony przewodu pokarmowego. NLPZ mogą powodować zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, które mogą być śmiertelne. Ryzyko to może wzrosnąć wraz z czasem jego używania. Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi lub czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych mogą być bardziej narażeni na tego typu ryzyko. Diklofenak jest przeciwwskazany do leczenia bólu okołoperacyjnego w zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych. NLPZ powodują zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym zapalenia, krwawienia, owrzodzenia i perforacji żołądka lub jelit, które mogą być śmiertelne. Te zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas używania i bez objawów ostrzegawczych. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W związku ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego diklofenak raportowano następujące zdarzenia niepożądane: perforacje w obrębie jelita grubego, wzrost ciśnienia krwi, wymioty, osłabienie mięśni, zakrzepice, nieskuteczność leku, zapalenie

uchyłków, niespodziewane odpowiedzi terapeutyczne, przedawkowanie, zmęczenie, zawroty głowy, dyskomfort w klatce piersiowej.

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów złożonych zawierających diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®). Nie zidentyfikowano również doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania diklofenaku czy omeprazolu stosowanych indywidualnie [Uppsala Monitoring Centre].

18 Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR. Na poniższe pytania obowiązują cztery możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Nie”, „Nie można odpowiedzieć” oraz „Nie dotyczy”. Wg strony internetowej, na której opisano skalę, za odpowiedź „Tak” badaniu przyznawany jest 1 punkt, za pozostałe odpowiedzi – 0. Wg przyjętych w literaturze kryteriów oceny, wynik < 5 oznacza przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 , < 9 – przegląd o umiarkowanej jakości, natomiast ≥ 9 – przegląd o wysokiej jakości [Deeks 2003].

1. Czy badanie zaprojektowano a priori?

Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje dotyczące wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.

2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?

Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinno się doprowadzić do uzyskania konsensusu.

Uwaga: 2 osoby prowadzą selekcję badań, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych, lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.

3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?

Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub teminy MESH, a tam gdzie to możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.

Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej dwa źródła danych oraz zastosowano strategię uzupełniającą, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako dwa źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).

4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?

Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.

Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane

są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.

5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?

Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku, gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.

6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).

Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.

7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?

Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. *checklist*), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).

8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?

Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.

9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?

W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model efektów losowych.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.

10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)?

Ocena tendencyjności publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).

Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano,

że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.

11. Czy uwzględniono konflikt interesów?

Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

19 Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

20 Aneks 10. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych

20.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 60).

Tab. 60. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
DIOM-BEFI-02-TMW/12; DIOM-BEMD-06-TMW/12; DIOM-BESD-03-TMW/12; DIOM-PBE-01-TMW/11; DIOM-PBE-04-TMW/12	[Redacted content]

Tab. 61. Charakterystyka początkowa uczestników włączonych w badania.

Charakterystyka	DIOM-PBE-01-TMW/11	DIOM-PBE-04-TMW/12	DIOM-BEFI-02-TMW/12	DIOM-BEMD-06-TMW/12	DIOM-BESD-03-TMW/12
Liczba uczestników, N	■	■	■	■	■
Średni wiek, lata (SD)	■	■	■	■	■
Płeć męska, N (%)	■	■	■	■	■
Średnia waga, kg (SD)	■	■	■	■	■
Średni wzrost, cm (SD)	■	■	■	■	■
BMI, kg/m ² (SD)	■	■	■	■	■

BMI – wskaźnik masy ciała; N – liczba badanych; SD – odchylenie standardowe.

20.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 62 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 62. Metodyka dawkowania oraz czas leczenia w poszczególnych badaniach.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
DIOM-PBE-01-TMW/11	■	■
DIOM-PBE-04-TMW/12	■	■
DIOM-BEFI-02-TMW/12	■	■
DIOM-BEMD-06-TMW/12	■	■
DIOM-BESD-03-TMW/12	■	■

Badanie	Punkty końcowe
DIOM-BESD-03-TMW/12	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 150px;"></div>



20.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 65 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia włączonych badań.

Tab. 65. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
DIOM-PBE-01-TMW/11	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 80px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 80px;"></div>
DIOM-PBE-04-TMW/12	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 75px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 75px;"></div>
DIOM-BEFI-02-TMW/12	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 75px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 75px;"></div>
DIOM-BEMD-06-TMW/12	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 66px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 66px;"></div>

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
DIOM-BESD-03-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]

20.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 66 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy włączonych badań.

Tab. 66. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
DIOM-PBE-01-TMW/11	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-PBE-04-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BEFI-02-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BEMD-06-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BESD-03-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

20.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 67 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 67. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
DIOM-PBE-01-TMW/11	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-PBE-04-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BEFI-02-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BEMD-06-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]
DIOM-BESD-03-TMW/12	[REDACTED]	[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	12
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram QUOROM).	15
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram QUOROM).	20
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu dla <i>compliance</i> – opracowania wtórne (diagram QUOROM).	26
Rys. 5. Metaanaliza wyników badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na ryzyko <i>non-compliance</i> - analiza bez ograniczeń w zakresie populacji i typu badań klinicznych (Bangalore 2007).	32
Rys. 6. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na ryzyko <i>non-compliance</i> - analiza w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem (Bangalore 2007).	33
Rys. 7. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na ryzyko <i>non-compliance</i> - analiza na podstawie wyników RCT (Bangalore 2007).	34
Rys. 8. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na ryzyko <i>non-compliance</i> - analiza na podstawie wyników badań retrospektywnych (Bangalore 2007).	34
Rys. 9. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na zwiększenie przestrzegania zaleceń lekarskich w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach pacjentów z gruźlicą (1.2.1. TB), zakażonych HIV (1.2.2. HIV) oraz z nadciśnieniem (1.2.3. Hypertension) (Galen 2014).	36
Rys. 10. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i> ; Gupta 2010).	37
Rys. 11. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na wytrwałość w terapii (ang. <i>persistence</i> ; Gupta 2010).	38
Rys. 12. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>) oraz wytrwałość w terapii (ang. <i>persistence</i> ; Gupta 2010).	38
Rys. 13. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).	39
Rys. 14. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na redukcję rozkurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).	39
Rys. 15. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na normalizację skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (Gupta 2010).	40

Rys. 16. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Gupta 2010).....	40
Rys. 17. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi mierzonego jako różnica średnich (Mallat 2016).	41
Rys. 18. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na redukcję skurczowego ciśnienia krwi mierzonego jako standaryzowana różnica średnich (Mallat 2016).	41
Rys. 19. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na kontrolę ciśnienia krwi (Mallat 2016).	41
Rys. 20. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Mallat 2016).....	42
Rys. 21. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na supresję wirusologiczną (Ramjan 2014).....	43
Rys. 22. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Ramjan 2014).....	43
Rys. 23. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych – ogółem (Bahiru 2017).	45
Rys. 24. Metaanaliza badań oceniających wpływ zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na przerywanie terapii (Bahiru 2017).	45
Rys. 25. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	52
Rys. 26. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	53
Rys. 27. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	54
Rys. 28. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	55
Rys. 29. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	57
Rys. 30. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	58
Rys. 31. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	59

Rys. 32.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	60
Rys. 33.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	61
Rys. 34.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	62
Rys. 35.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	63
Rys. 36.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	64
Rys. 37.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	65
Rys. 38.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	65
Rys. 39.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	66
Rys. 40.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	67
Rys. 41.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	69
Rys. 42.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	70
Rys. 43.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	71
Rys. 44.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich. ...	72
Rys. 45.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	73
Rys. 46.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich. ...	74
Rys. 47.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	75

Rys. 48.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	76
Rys. 49.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	76
Rys. 50.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	77
Rys. 51.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona. Miara efektu: różnica średnich.	78
Rys. 52.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona – leczenie [redacted]. Miara efektu: iloraz szans.	82
Rys. 53.	[redacted] – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona – leczenie [redacted]. Miara efektu: różnica ryzyka.	82

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	9
Tab. 2. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 18.10.2017 r.....	21
Tab. 3. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 18.10.2017 r.....	21
Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.....	22
Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane we włączonych badaniach.....	23
Tab. 6. Skrócona charakterystyka opracowań wtórnych, na podstawie których oceniono przydatność zastosowania leków złożonych (ang. <i>fixed-dose combination</i>) na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. <i>compliance</i>).....	28
Tab. 7. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne włączonych badań.....	50
Tab. 8. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	52
Tab. 9. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	53
Tab. 10. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	54
Tab. 11. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	55
Tab. 12. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	56
Tab. 13. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	57
Tab. 14. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	58
Tab. 15. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	59
Tab. 16. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	60
Tab. 17. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	61
Tab. 18. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	62
Tab. 19. ██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.....	63

Tab. 20.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	64
Tab. 21.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	65
Tab. 22.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	66
Tab. 23.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	67
Tab. 24.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	68
Tab. 25.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	68
Tab. 26.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	69
Tab. 27.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	70
Tab. 28.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	71
Tab. 29.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.....	72
Tab. 30.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	73
Tab. 31.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.....	74
Tab. 32.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	75
Tab. 33.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	76
Tab. 34.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	77
Tab. 35.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	78
Tab. 36.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.....	79
Tab. 37.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	80
Tab. 38.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.....	80
Tab. 39.	[redacted] – złożony produkt lecniczy vs terapia złożona.	81

Tab. 40.	██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.	82
Tab. 41.	██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.	83
Tab. 42.	██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.	83
Tab. 43.	██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.	84
Tab. 44.	██████████ – złożony produkt leczniczy vs terapia złożona.	84
Tab. 45.	Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych dla diklofenaku i omeprazolu w okresie skumulowanym i obejmującym PSUR.	85
Tab. 46.	Skumulowane i okresowe zestawienia zbiorcze danych dotyczących ciężkich i nieciężkich działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu.	85
Tab. 47.	Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz dane epidemiologiczne.	86
Tab. 48.	Działania niepożądane zidentyfikowane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu.	88
Tab. 49.	Zestawienie wyników metaanaliz dotyczących biorównoważności.	93
Tab. 50.	Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2017 r.	96
Tab. 51.	Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2017 r.	96
Tab. 52.	Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.09.2018 r.	97
Tab. 53.	Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych dla <i>compliance</i> – data ostatniego przeszukiwania: 11.12.2017 r.	98
Tab. 54.	Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – przegląd dla interwencji.	100
Tab. 55.	Zestawienie opracowań wtórnych włączonych do opracowania – przegląd dla <i>compliance</i>	101
Tab. 56.	Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	102
Tab. 57.	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	103
Tab. 58.	Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla <i>compliance</i>	104
Tab. 59.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.	107
Tab. 60.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	116
Tab. 61.	Charakterystyka początkowa uczestników włączonych w badania.	118
Tab. 62.	Metodyka dawkowania oraz czas leczenia w poszczególnych badaniach.	118
Tab. 63.	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.	119
Tab. 64.	Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).	119

Tab. 65. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.	121
Tab. 66. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.	122
Tab. 67. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.....	124

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r..
- APD DicloDuo Combi 2017** [redacted] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017 r.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 20.10.2017 r.
- Deeks 2003** Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, Petticrew M, Altman DG; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
- DrugLib** DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 22.09.2017 r.
- EMA 2008** European Medicines Agency. Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products. EMA/CHMP/SWP/258498/2005. 2008 r. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf, ostatni dostęp: 11.12.2017 r.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Pytania i odpowiedzi dotyczące preparatu Losec pod różnymi nazwami (omeprazol, kapsułki i tabletki 10, 20 i 40 mg oraz roztwór do wstrzykiwań i roztwór do wlewu 40 mg). EMA/H/A-30/1001. 2010 r. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Losec_30/WC500070006.pdf, ostatni dostęp: 11.12.2017 r.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017, 2017 r. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf, ostatni dostęp: 11.12.2017 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; ostatni dostęp: 26.10.2017 r.
- MedWatch** Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 22.09.2017 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79>, ostatni dostęp: 17.08.2017 r.
- OARSI 2007** Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. i wsp. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part 1: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007;15:981-1000.
- OARSI 2008** Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62.
- OARSI 2010** Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476-99.

Temmler 2014	Diclofenac/Omeprazole Temmler 75mg/20mg Capsules. Hard gelatine capsules. 2.5 Clinical Overview. Version 2.0. 2014 r.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/ , ostatni dostęp: 22.09.2017 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-Q , ostatni dostęp: 22.09.2017 r.
URPL 2013a	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Informacja Prezesa Urzędu o środkach ostrożności zalecanych przy stosowaniu produktów leczniczych zawierających niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) diklofenak. 2013 r. http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-19-czerwca-o-srodkach-ostrozności-zalecanych-przy-stosowaniu , ostatni dostęp: 22.10.2017 r.
URPL 2013b	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie rekomendacji Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii przyjętej przez Grupę koordynacyjną w sprawie nowych zaleceń bezpieczeństwa dla diklofenaku. 2013 r. http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-1-lipca-2013-r-w-sprawie-rekomendacji-komite-tu-ds-oceny-ryzyka-w , ostatni dostęp: 22.10.2017 r.
URPL diklofenak	Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia. Diklofenak – nowe przeciwwskazania i ostrzeżenia uzyskane po ogólnoeuropejskim przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego. 2013 r.
Wiland 2008	Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Tłustochowicz W, Brzosko M. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. Reumatologia. 2008;46(4):191-197.