




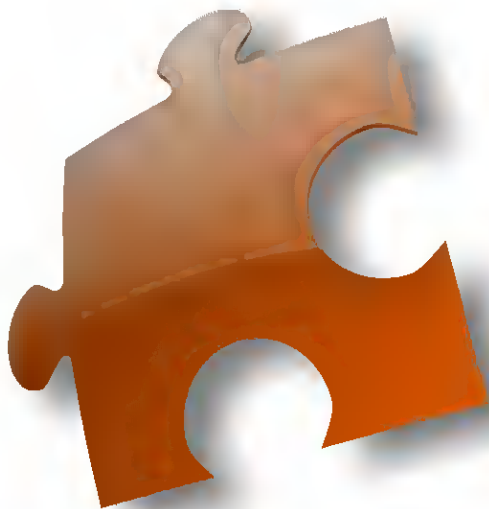
Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



*Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium
w postaci areozolu do inhalacji (Berodual N®)
stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela
w zapobieganiu i leczeniu objawów
przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych
z odwracalnym skurczem oskrzeli:
astmy oskrzelowej i POChP*



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU	9
Instytut Arcana	9
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	10
3. STRESZCZENIE	13
4. METODYKA	21
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	21
4.2. Pytanie kliniczne.....	23
4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu	23
4.4. Metody identyfikacji badań.....	26
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	26
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	27
4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	29
4.5. Ekstrakcja i opracowanie danych.....	29
4.6. Ocena jakości	30
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	30
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	31
4.7. Analiza ilościowa	31
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	31
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	31
4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	32
4.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu ang. „time to event”	32
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH	34
6. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH: (FEN/IPR_{AERO}, BERODUAL N[®]) W LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ.....	36
6.1. Analiza efektywności klinicznej FEN/IPR_{AERO} w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium– populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat.....	38
6.1.1. Włączone badania	38
6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	39
6.1.3. Charakterystyka interwencji	40
6.1.4. Analizowane punkty końcowe	41
6.1.5. Skuteczność kliniczna (populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat)	41
6.1.6. Profil bezpieczeństwa (populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat)	45
6.2. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w zarejestrowanej dawce	

inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium – populacja dorosłych w wieku ≥18 lat	45
6.2.1. Włączone badania	45
6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	48
6.2.3. Charakterystyka interwencji	49
6.2.4. Analizowane punkty końcowe	50
6.2.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań.....	52
6.2.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	54
6.2.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	60
6.3. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg względem ipratropium – populacja dorosłych w wieku ≥18 lat	61
6.3.1. Włączone badania	61
6.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	62
6.3.3. Charakterystyka interwencji	62
6.3.4. Analizowane punkty końcowe	63
6.3.5. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥18 lat).....	64
6.3.6. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥18 lat).....	65
6.4. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg względem ipratropium – populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat).....	66
6.4.1. Włączone badania	66
6.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	67
6.4.3. Charakterystyka interwencji	68
6.4.4. Analizowane punkty końcowe	69
6.4.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej	70
6.4.6. Skuteczność kliniczna (populacja młodzieży i dorosłych w wieku ≥13 lat)	71
6.4.7. Profil bezpieczeństwa (populacja młodzieży i dorosłych w wieku ≥13 lat)	72
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FEN/IPR_{AERO} BERODUAL N® W LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC	73
7.1. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci areozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium – populacja dorosłych w wieku ≥18 lat	74
7.1.1. Włączone badania	74
7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	76
7.1.3. Charakterystyka interwencji	77
7.1.4. Analizowane punkty końcowe	78

7.1.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań.....	79
7.1.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	80
7.1.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	85
7.2. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR _{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 μ g/40 μ g względem ipratropium w leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP - populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat.....	86
7.2.1. Włączone badania	86
7.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	88
7.2.3. Charakterystyka interwencji	88
7.2.4. Analizowane punkty końcowe	89
7.2.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań.....	90
7.2.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	91
7.2.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat).....	95
8. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ	97
8.1. Uwzględnione badania	97
8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	97
8.3. Charakterystyka interwencji.....	99
8.4. Wyniki badania <i>Morton 1984</i>	99
8.4.1. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF).....	99
8.4.2. Ocena nasilenia kaszlu, świszczącego oddechu oraz duszności.....	100
8.4.3. Odpowiedź na leczenie według lekarza i pacjenta.....	100
8.4.4. Preferencje pacjenta odnośnie leczenia	101
9. POSZERZONA ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	102
9.1. Cel	102
9.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa.....	102
9.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Berodual N®	103
9.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL.....	106
9.5. Wnioski z PSUR.....	106
9.6. Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	108
9.6.1. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie RCT porównujących FEN/IPR _{aero} względem placebo	109
9.6.2. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań długoterminowych, bez grupy kontrolnej.....	112
9.6.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	120
10. WNIOSKI.....	123
10.1. Wnioski z przeglądu systematycznego badań pierwotnych	123
10.2. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej	126

10.3. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa	127
11. OGRANICZENIA	129
11.1. Ograniczenia wyników	130
12. DYSKUSJA	133
12.1. Wyszukiwanie	133
12.2. Wybór komparatora	134
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	134
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	136
12.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami systematycznymi	136
13. ZAŁĄCZNIKI	138
13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane.....	138
13.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych	146
13.3. Diagram wyszukiwania publikacji (PRISMA).....	147
13.4. Porównanie pośrednie FEN/IPR_{aero} z BUD oraz SAL/FLU przez wspólny komparator - PL.....	151
13.4.1. Zestawienie danych dotyczących porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} z BUD przez wspólny komparator - PL	155
13.4.2. Zestawienie danych dotyczących porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} z SAL/FLU przez wspólny komparator placebo	162
13.5. Opis arkusza Jadad	164
13.5.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad	164
13.6. Badania nieopublikowane	171
13.7. Tabelki dodatkowe	172
13.8. Formularz ekstrakcji danych	173
13.8.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)	173
13.8.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)	174
13.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	175
13.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	176
13.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	177
13.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	178
14. PIŚMIENNICTWO.....	179
14.1. Metodyka	179
14.2. Badania włączone do analizy głównej	179

14.3. Poszerzona skuteczność praktyczna.....	180
14.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	180
14.5. Ograniczenia i dyskusja	180
14.6. Badania wyłączone z analizy głównej.....	181
14.7. Badania uwzględnione w zestawieniu dotyczącym porównania pośredniego fenoterolu/ipratropium z budezonidem oraz salmeterolem/flutikazonem poprzez wspólny komparator – placebo	188
15. SPIS TABEL	190
16. SPIS WYKRESÓW	193



1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka
[REDACTED]	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Analiza wyników✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa✓ Streszczenie i wnioski✓ Dyskusja i ograniczenia
[REDACTED]	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Bd	Brak danych
bnp	Uderzeń na minutę (ang. <i>beats per minute</i>)
BUD	Budezonid
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DPI	Inhalatory proszkowe (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EAR	Wczesna odpowiedź na alergen (ang. <i>early allergen response</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEN	Fenoterol
FEN/IPR_{aero}	Fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w postaci aerozolu do inhalacji
FEV₁	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEF_{25-75%}	Natężony przepływ środkowowydechowy (ang. <i>forced expiratory flow</i>)
EIA	Astma indukowana wysiłkiem (ang. <i>exercise-induced asthma</i>)
FMF	Przepływ powietrza w środku natężonego wydechu
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
I	Interwencja
IA	Instytut Arcana
ICS	Wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPCI	<i>International Classification of Primary Care</i>

IPR	Ipratropium
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JADAD	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
L	Litr
LABA	Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
LAR	Późna odpowiedź na alergen (ang. <i>late asthmatic response</i>)
μg	Mikrogram
MACE	Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane
MD	Różnica średniej zmiany, różnica średnich końcowych (ang. <i>mean difference</i>)
MDI, MDA	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>meterd-dose inhaler, metered-dose aerosol</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅	maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (ang. <i>maximal expiratory flow</i>)
mITT	Zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
mL	Mililitr
N	Liczba pacjentów w grupie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	<i>Non-responders</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Poziom istotności
PD₂₀ FEV₁	Wysokość dawki alergenu, która jest wystarczająca do uzyskania spadku wartości FEV ₁ o 20%
PEV	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRISMA	Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>)
PSUR	Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
R	<i>Responders</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
RV	Objętość zalegająca (ang. <i>residua volume</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)

SAL/FLU	Salmeterol/flutikazon
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard error</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i>)
SGRQ	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych
VC	Pojemność życiowa (ang. <i>vitalcapacity</i>)
vs	<i>Versus</i>
µg	mikrogram

3. STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Porównanie efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w przedmiotowych wskazaniach zostanie przeprowadzone względem komparatorów wybranych w oparciu o Analizę Problemu Decyzyjnego (APD) tj. ipratropium (oba analizowane wskazania) oraz budezonid lub salmeterol/flutikazon (we wskazaniu astmy oskrzelowej) – refundowane technologie opcjonalne.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych, jak również spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą skali Jadad (badania randomizowane), a siłę dowodów naukowych oceniono w skali GRADE. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

W ramach analizy efektywności klinicznej w pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych, aktualnych badań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz oraz raportów HTA), a następnie pierwotnych badań klinicznych porównujących zastosowanie fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji względem ipratropiumu pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz budezonidu lub salmeterolu/flutikazonu u pacjentów z astmą oskrzelową.

Autorzy raportu uznali za zasadne uwzględnienie badań, w których oceniana interwencja była

stosowanaw wyższej dawce niż dawka rejestracyjna ze względu na schemat dawkowania przedstawiony w CHPL. W CHPL dla leku Berodual N[®] w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli zatem założenie konserwatywne, że wyższa dawka (100 µg/40 µg) w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce (50 µg/20 µg) w większej liczbie rozpyleń. Analogicznie postępowano w przypadku wybranego komparatora (ipratropium). Uwzględniono badania kliniczne, w których dawka była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPLAtrovent N[®] (20 µg) oraz uwzględniono badania, w których dawka wynosiła 40 µg.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 10.07.2014 roku (w przypadku publikacji dla interwencji wnioskowanej) oraz do dnia 18.07.2014 roku (w przypadku publikacji dla budezonidu i salmeterol/flutikazon).

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa planowano włączyć również dane dodatkowe (badania wtórne ukierunkowane na ocenę

profilu bezpieczeństwa i/lub badania wtórne, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne typu RCT, porównujące FEN/IPR_{aero} względem placebo w przedmiotowych wskazaniach).

W rejestrze badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Wyniki wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano ogółem 11 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- 1 badanie RCT, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu astmy oskrzelowej w populacji dzieci (*Jędryś 1994*);
- 3 badania nierandomizowane, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu astmy oskrzelowej w populacji dorosłych pacjentów (*Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994*);
- 1 badanie RCT, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu astmy oskrzelowej w populacji dorosłych pacjentów (*Serra 1986*);
- 2 badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu astmy oskrzelowej w populacji młodzieży i

dorosłych pacjentów (*Carnimeo 1986, Crimi 1986*);

- 2 badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP (*Solari 1981, Charoenpan 1991*);
- 2 badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg, umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego komparatora (ipratropium) – refundowanej technologii opcjonalnej w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP (*Petraglia 1983, Huhti 1986*).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem dodatkowo wybranych komparatorów (budezonidu lub połączenia salmeterol/flutikazon) w leczeniu astmy oskrzelowej. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań RCT porównujących oba powyższe komparatory w przedmiotowym wskazaniu z komparatorem wspólnym (ipratropium). Natomiast w przypadku porównania FEN/IPR_{aero} z BUD przez placebo, zidentyfikowano 3 badania spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji, interwencji oraz komparatora (*Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993* oraz *Clark 1997*). Jednakże przeprowadzona ocena zasadności wykonania porównania pośredniego wskazała na brak możliwości przeprowadzenia takiego

porównania. Nie zidentyfikowano również żadnych badań RCT spełniających kryteria włączenia porównujących SAL/FLU z PL, umożliwiającących przeprowadzenie porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem SAL/FLU przez wspólny komparator – placebo.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego FEN/IPR_{aero} względem BUD lub SAL/FLU w populacji pacjentów z astmą oskrzelową zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej nie będzie przeprowadzane dodatkowe zestawienie danych dla badań oceniających efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero}, BUD lub SAL/FLU w populacji pacjentów z astmą oskrzelową.

W zaistniałej sytuacji, za wystarczające uznano przedstawienie w ramach wskazania astmy oskrzelowej porównanie FEN/IPR_{aero} z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (ipratropium). We włączonych badaniach klinicznych (RCT oraz obserwacyjnych) populację pacjentów stanowiły dzieci powyżej 6 roku życia i dorośli pacjenci z astmą oskrzelową i POChP.

Ocenę efektywności klinicznej FEN/IPR_{aero} przeprowadzono w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory (refundowane technologie opcjonalne). Okres obserwacji oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowych wskazaniach.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: FEN/IPR_{aero} względem IPR w populacji pacjentów z astmą oskrzelową

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg z IPR w dawce 20 µg - populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie RCT, pojedynczo zaślepione, porównujące efektywność fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg (1 rozpylenie) (Jędrys 1994) w leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji dzieci z astmą oskrzelową. Do badania włączono 59 dzieci w wieku 8-15 lat chorujących na astmę oskrzelową o umiarkowanym nasileniu. Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, iż leczenie FEN/IPR_{aero} w porównaniu z grupą leczoną IPR w dawce 20 µg związane jest z istotnym zwiększeniem szczytowego przepływu wydechowego (PEF) po 15 min. po podaniu leków oraz z istotnym zwiększeniem maksymalnego przepływu wydechowego MEF₂₅ po 7 godz. oraz 11 godz. po zainhalowaniu. Obliczone przez autorów analizy różnice średnich końcowych wynoszą odpowiednio: 33,9 (95% CI: 26,89; 40,91) dla PEV_{15 min}, 13,3 (95% CI: 3,91; 22,69) dla MEF₂₅ po 7 godz oraz 11,7 (95% CI: 5,69; 17,71) MEF₂₅ po 11 godz. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść FEN/IPR_{aero} (p<0,05).

Ponadto w populacji dzieci z astmą oskrzelową, w grupie pacjentów otrzymujących FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy leczonej IPR odnotowano znamienne zwiększenie wskaźnika MEF₅₀ po 1 godz. oraz wzrost wskaźnika MEF₇₅ po 11 godz. po zastosowaniu leków. Obliczone różnice średnich końcowych wynoszą odpowiednio 18 (95% CI: 0,07; 35,93) oraz 4,5 (95% CI: 1,96; 7,04) dla MEF₅₀ po 1 godz. oraz MEF₇₅ po 11 godz. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ocenie ww. punktów końcowych w pozostałych pomiarach czasowych.

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg z IPR w dawce 20 µg - populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania z grupą kontrolną, bez randomizacji (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994) porównujące efektywność fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg. Do wszystkich badań włączono pacjentów z astmą oskrzelową. Okres obserwacji w poszczególnych badaniach był różnie definiowany. Najdłuższy okres obserwacji porównującej analizowane interwencje zastosowany w badaniu Rutkowski 1994 wyniósł 2 tygodnie. W badaniu Salat 1987 czas trwania badania wyniósł 4 dni. Natomiast w próbie klinicznej Salatova

1987 autorzy nie podali informacji odnośnie czasu trwania badania. Przeciętny wiek pacjentów był najwyższy w próbie Rutkowski 1994 (42,6 lata); w pozostałych badaniach włączonych do analizy wartość tego parametru wahała się w zakresie od 32,1-34,7 lat. Wyniki 2-tygodniowego badania (Rutkowski 1994) oceniającego efektywność kliniczną leczenia FEN/IPR_{aero} podawanego w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową, wskazują, iż stosowanie analizowanej interwencji przez okres 2 tygodni przyczynia się do poprawy wskaźników spirometrycznych: wzrostu wartości FEV₁, FVC oraz FEF_{25-75%}. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych wskaźników klinicznych (nasilenia duszności, kaszlu oraz odkrztuszania płwociny) zarówno po 7, jak i 14 dniach badania. Niemniej w grupie chorych otrzymujących leczenie FEN/IPR_{aero} obserwowano poprawę ocenianych wskaźników klinicznych. Natomiast analiza wskaźnika FEV₁ w dwóch pozostałych badaniach (Salatova 1987, Salat 1987), do których włączono pacjentów z astmą oskrzelową wskazała na brak istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) – badanie Salatova 1987 oraz na brak możliwości dokonania porównania pomiędzy grupami (badanie Salat 1987). Jednak autorzy badania Salat 1987, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce rejestracyjnej w postaci 1 rozpylenia, zaobserwowali znamienne statystycznie wpływy leków na rozszerzenie oskrzeli.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową była minimalna. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (ból głowy, drżenie) przedstawiono w badaniu Salat 1987. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (FEN/IPR_{aero} :3,5% vs IPR: 0). Również nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania drżenia (FEN/IPR_{aero} : 7,1% vs IPR: 0).

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 z IPR w dawce 40 µg - populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

Odnaleziono jedno badanie RCT, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg z IPR w dawce inhalacyjnej 40 µg (Serra 1986). Uczestnikami badania Serra 1986 byli pacjenci z astmą oskrzelową, ze średnią wieku wynoszącą 52,88 lat. Do badania zostało włączonych 16 pacjentów. Celem pracy Serra 1986 była ocena działania rozszerzającego oskrzela w zależności od stopniowego zwiększania dawek: IPR (40, 80, 160, 320 oraz 640 µg) oraz FEN/IPR_{aero} (100 µg/40 µg, 200 µg/80 µg, 400 µg/160 µg, 800 µg/320 µg, 1600 µg/640 µg). W analizie uwzględniono następujące dawki FEN/IPR_{aero}: 100 µg/40 µg, 200 µg/80 µg, 400 µg/160 µg (wyższe dawki nie zostały uwzględniono). Wynika to z faktu, iż przedstawiony w CHPL schemat dawkowania dopuszcza max. 8 rozpyleń na dobę. Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg podawanego w postaci 1, 2 lub 4 rozpyleń z IPR w dawce 40 µg (1, 2, 4 rozpylenia) wykazało, iż oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym od komparatora w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametru spirometrycznego FEV₁. Obliczone różnice średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły odpowiednio: 251 ml (126,53; 375,47) dla porównania FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg z IPR w dawce 40 µg, 355 ml (95% CI: 181,49; 528,51) dla porównania FEN/IPR_{aero} w dawce 200 µg/80 µg z IPR w dawce 80 µg oraz 354 ml (95% CI: 154,26; 553,74) dla porównania FEN/IPR_{aero} w dawce 400 µg/160 µg z IPR w dawce 160 µg. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Częstość zdarzeń niepożądanych była niewielka.

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 z IPR w dawce 40 µg - populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat)

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa badania RCT (Carnimeo 1986, Crimi 1986) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg z IPR w dawce inhalacyjnej 40 µg. Do badania Carnimeo 1986 włączano pacjentów z astmą, wrażliwych na karbachol. Natomiast w badaniu Crimi 1986 uwzględniono pacjentów z atopową astmą oskrzelową. Do badań włączano pacjentów w podobnym wieku: w badaniu Carnimeo 1986 zakres

wieku wynosił 13-50 lat, w badaniu *Crimi 1986*: 15-53 lat. Czas trwania badania w obu pracach wynosił 4 dni. W analizowanych badaniach liczebność próby wahała się od 12 (*Carnimeo 1986*) do 25 osób (*Crimi 1986*). Przeprowadzona przez autorów włączonych badań analiza w populacji młodzieży i dorosłych z astmą oskrzelową wskazała, że FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg (2 rozpylenia) jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli po podaniu histaminy lub karbacholu (2 godz. po podaniu leków), co można tłumaczyć synergicznym działaniem substancji czynnych. Obliczone przez autorów analizy różnice

średnich końcowych dla omawianego punktu końcowego wynoszą 660,7 µg (-163,15; 1484,55) po 2 godz. oraz -8,7 µg (-225,19; 207,79) po 5 godz. Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie. W przypadku porównania FEN/IPR_{aero} z IPR po 2 godz. wnioskowanie stoi w sprzeczności z konkluzjami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Carnimeo 1986*, którzy dysponując dokładnymi danymi z poziomu pacjenta wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero} ($p < 0,05$).

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: FEN/IPR_{aero} względem IPR w populacji pacjentów z POChP

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 z IPR w dawce 20 µg - populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

Zidentyfikowano dwa badania RCT, podwójnie zaślepione, bezpośrednio porównujące efektywność fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg (*Solari 1981*, *Charoenpan 1990*). Uczestnikami obu badań byli pacjenci ze stabilną POChP. W analizowanych badaniach liczebność próby wahała się od 16 (*Charoenpan 1990*) do 27 pacjentów (*Solari 1981*). Czas trwania badania pomiędzy analizowanymi badaniami był zbliżony i wynosił 3 dni w badaniu *Solari 1981* oraz 4 dni w badaniu *Charoenpan 1990*. Porównując efekty leczenia FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z leczeniem IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) w populacji dorosłych pacjentów z POChP wykazano, iż zastosowanie analizowanej interwencji przyczynia się do istotnego wzrostu wskaźnika FEV₁ po 15 min., 30 min., 1 godz., 5 godz. oraz 6 godz. po przyjęciu leków, jak również prowadzi do znamiennego wzrostu wartości parametru FVC po 5. oraz 6 godz. po przyjęciu leków. Przeprowadzona analiza statystyczna wartości wskaźników spirometrycznych: FEV₁, FVC oraz MMEF_{25-75%} dla subpopulacji pacjentów z pozytywną próbą rozkurczową oraz pacjentów z negatywną próbą rozkurczową nie wykazała różnic znamienych statystycznie pomiędzy FEN/IPR_{aero} a IPR. Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 z IPR w dawce 40 µg - populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwie randomizowane próby kliniczne (*Petraglia 1983*, *Huhti 1986*), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg z IPR w dawce inhalacyjnej 40 µg w populacji dorosłych pacjentów z POChP. Oba analizowane badania przeprowadzono w niewielkich próbach: 10 pacjentów w badaniu *Huhti 1986* oraz 11 pacjentów w badaniu *Petraglia 1983*. W badaniu *Petraglia 1983* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Natomiast w badaniu *Huhti 1986* populację włączoną do badania stanowili mężczyźni (100%), w wieku 42-72 lat.

We włączonych badaniach, podczas których FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg (2 rozpylenia) porównywany był z IPR w dawce 40 µg (2 rozpylenia) wnioskowanie o skuteczności analizowanej interwencji potwierdzają istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie wzrostu natężonej pojemności życiowej (FVC) po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po podaniu leków.

Natomiast przeprowadzona przez autorów badania *Huhti 1986* analiza zmiany w wartości parametru FEV₁ nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po podaniu leków. W przypadku pozostałych punktów końcowych

wnioskowanie o istotności statystycznej jest utrudnione ze względu na brak szczegółowych danych liczbowych.

W badaniu *Huhti 1986* nie odnotowano żadnego przypadku wycofania pacjenta. Ponadto w przypadku zastosowania FEN/IPR_{aero} odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi.

W badaniu *Petraglia 1983* autorzy podali, iż leczenie zarówno przy stosowaniu FEN/IPR_{aero}, jak i przy użyciu IPR, było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Autorzy badania nie odnotowali wystąpienia chronotropizmu sercowego (wpływ na częstość skurczów), co wskazuje, że stosowaniu FEN/IPR_{aero} nie towarzyszą zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono jedno badanie prowadzone w warunkach praktyki klinicznej, w którym oceniano skuteczność praktyczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce 100 µg/40 µg podawanego 3 razy dziennie w postaci 2 rozpyleń w leczeniu astmy oskrzelowej lub przewlekłego obturacyjnego zapalenia oskrzeli (*Morton 1984*). W badaniu uczestniczyło 41 lekarzy, którzy włączyli do badania 122 pacjentów.

Celem badania *Morton 1984* było porównanie, w 2 następujących po sobie 3-tygodniowych okresach, funkcji oddechowych pacjentów z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli. Podczas pierwszego 3-tygodniowego okresu pacjenci stosowali dotychczasową terapię z zastosowaniem MDI (*metered dose-inhaler*). Natomiast podczas kolejnego, 3-tygodniowego okresu, pacjenci stosowali FEN/IPR_{aero} w inhalatorze MDI.

Oceniana terapia FEN/IPR_{aero} w dawce wynoszącej 100 µg/40 µg przyjmowana w postaci 2 rozpyleń (odpowiadająca tym samym dawce rejestracyjnej wynoszącej 50 µg/20 µg podawanej w postaci 4 rozpyleń) stosowana w populacji pacjentów z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli przyczyniła się do istotnego wzrostu wskaźnika PEF względem pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie z zastosowaniem MDI (najczęściej salbutamol). Ponadto w momencie otrzymywania przez pacjentów FEN/IPR_{aero} objawy kaszlu w ciągu dnia oraz świszczącego oddechu w czasie nocy zostały w znacznym stopniu zredukowane. Ponad 75% pacjentów odpowiedziało na zastosowane leczenie FEN/IPR_{aero} (doskonała, dobra, dostateczna odpowiedź), zarówno w przypadku oceny dokonanej przez lekarza, jak i oceny dokonanej przez pacjenta. Analiza preferencji odnośnie metody leczenia wykazała, iż 62% pacjentów wybrało leczenie FEN/IPR_{aero}.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że FEN/IPR_{aero} zarówno w dawce 50 µg/20 µg, jak i w dawce 100 µg/40 µg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez dzieci oraz dorosłych z astmą oskrzelową oraz dorosłych pacjentów z POChP.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Berodual N[®] do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból oraz zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych. Podczas stosowania leku Berodual N[®] mogą wystąpić: kołatanie serca oraz przyspieszona czynność serca.

Na przeszukanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berodual N[®].

Fenoterol/ipratropium, ze względu na długotrwałe stosowanie (pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 28 maja 1980 roku) jest lekiem o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Wg informacji z aktualnego PSUR lek jest dopuszczony do obrotu w 84 krajach. Zleceniodawca dostarczył na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa raport okresowy o bezpieczeństwie leku (PSUR), obejmujący przegląd danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku Berodual[®] zebranych w okresie od 3 lutego 2010 r. do

2 lutego 2013 roku; ekspozycję na lek Berodual[®] w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem: 0,02/0,05 mg/rozpylenie (zawierający hydrofluoroalkan (HFA) lub zawierający chlorofluorowęgiel (CFC)), w okresie od 1 lutego 2010 r. do 31 stycznia 2013 roku oszacowano na [REDACTED] pacjento-lat, a całkowitą skumulowaną ekspozycję na lek (od 1 stycznia 1987 roku do 31 stycznia 2012 roku) – na [REDACTED] pacjento-lat. Dane zawarte w analizowanym PSUR potwierdziły, że fenoterol/ipratropium jest skuteczny i bezpieczny w zarejestrowanych wskazaniach. W analizowanym okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano nowych danych wpływających na ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań RCT (Petraglia 1983, Bonsignore 1986, Imhof 1993), w których porównywano FEN/IPR_{aero} z PL wykazała, że FEN/IPR_{aero} niezależnie od wysokości dawki jest lekiem

Wnioski

Berodual N[®] jest produktem złożonym, zawierającym fenoterol bromowodoru i ipratropiowy bromek jednowodny, podawanym w postaci aerozolu inhalacyjnego, stosowanym w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na wysoką skuteczność FEN/IPR_{aero} w leczeniu dzieci powyżej 6 roku życia i dorosłych z astmą oskrzelową oraz POChP.

W populacji dzieci z astmą oskrzelową, odnotowano istotną korzyść, ocenioną względem IPR (aktualna praktyka, interwencja refundowana) w poprawie następujących wskaźników spirometrycznych: PEF (po 15 min. po podaniu leków), MEF₂₅ (po 7 godz. oraz po 11 goz. po zainhalowaniu), MEF₅₀ (po 1 godz. po podaniu leków) oraz MEF₇₅ (po 11 godz. po zastosowaniu leków). W związku z powyższym można stwierdzić, iż lek Berodual N[®] jest skutecznym lekiem rozszerzającym oskrzela u dzieci chorujących na astmę oskrzelową. Działanie rozkurczające leku jest szybkie i długotrwałe, a więc może być stosowany zarówno w leczeniu nagłych incydentów obturacji oskrzeli, jak i w celu utrzymywania stałej drożności

dobrze tolerowanym. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niewielka. Nie odnotowywano wystąpienia zdarzeń niepożądanych wpływających na parametry układu sercowo-naczyniowego. Również w przypadku badań z długim horyzontem czasowym (Ulmer 1979, Barnabe 1986, Serra 1986 B, Baculard 1995, Cecere 1986, Carlone 1986) oraz w przypadku badania prowadzonego w warunkach praktyki klinicznej (Morton 1984) wykazano, iż stosowanie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg oraz w dawce 100 µg/40 µg w długoterminowym leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli oraz POChP jest bezpieczne a częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest niska.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dzieci oraz dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową oraz dorosłych pacjentów z POChP produktem leczniczym Berodual N[®] jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

dróg oddechowych. Jego stosowanie jest obarczone niewielkim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla β₂-sympatykomimetyków. W populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową, wskazano, iż stosowanie analizowanej interwencji przez okres 2 tygodni przyczynia się do poprawy wskaźników spirometrycznych: wzrostu wartości FEV₁, FVC oraz FEF_{25-75%}. W populacji dorosłych pacjentów z POChP wykazano, iż zastosowanie analizowanej interwencji przyczynia się do istotnego wzrostu wskaźnika FEV₁ po 15 min., 30 min., 1 godz., 5 godz. oraz 6 godz. po przyjęciu leków, jak również prowadzi do znaczącego wzrostu wartości parametru FVC po 5. oraz 6 godz. po przyjęciu leków.

Podsumowując, leczenie FEN/IPR_{aero} u dzieci i dorosłych pacjentów z astmą oraz dorosłych z POChP jest skuteczną terapią wpływającą na rozszerzenie oskrzeli. FEN/IPR_{aero} odznacza się szybkim, silnym i długotrwałym działaniem pozwalającym na dobrą kontrolę drożności oskrzeli.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że u pacjentów z astmą oskrzelową oraz POChP

zastosowanie FEN/IPR_{aero} można uznać za bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest niska, a charakter zdarzeń niepożądanych można określić jako łagodny. FEN/IPR_{aero} jest lekiem stosowanym na świecie od ponad 20 lat, dlatego profil bezpieczeństwa oraz skuteczności tej terapii są bardzo dobrze poznane. Istnieje bardzo duże doświadczenie związane ze stosowaniem FEN/IPR_{aero}, ponieważ po raz pierwszy lek został zarejestrowany już w 1980 r.

W związku z powyższym należy stwierdzić że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Berodual N[®] umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowany IPR we wskazaniu: astma oskrzelowa oraz POChP w zakresie parametrów oceniających skuteczność leków. Ponadto wprowadzenie refundacji leku o nowej postaci farmaceutycznej zwiększy wachlarz opcji terapeutycznych.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [14.1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (**P** – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (**I** – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (**C** – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (**O** – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (**S** – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby,

tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Berodual N® (fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu w postaci areozolu do inhalacji) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa FEN/IPR_{aero} w przedmiotowych wskazaniach zostanie przeprowadzone względem wybranych, refundowanych komparatorów – ipratropium lub budezonidu lub salmeterol/flutikazon (dotyczy astmy oskrzelowej) oraz ipratropium (dotyczy POChP).

4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia badań z niniejszej analizy, które zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli; pacjenci z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); chorzy poddani leczeniu, które ma rozszerzyć oskrzela. 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku poniżej 6 roku życia; pacjenci w innym stanie klinicznym (np. mukowiscydoza); pacjenci z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia)*.
	<p>Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie populacji docelowej. *Zgodnie z zapisem w ChPL Berodual N® stosowanie preparatu u osób z tymi chorobami współistniejącymi jest przeciwwskazane [10]. Założono, że jeśli w badaniach klinicznych w całej lub przynajmniej u 50% populacji badanej uwzględniono osoby z powyżej wymienionymi chorobami współistniejącymi, badania te nie były uwzględniane w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej.</p>	
(I) Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu w postaci areozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) podawany w dawce rejestracyjnej dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 50 µg/20 µg preparat podawany w formie MDI (ang. <i>metered-dose inhaler</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizator.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • podawany w zalecanej dawce: 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub 2 rozpylenia 3 razy na dobę); jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 µg fenoterolu oraz 21 µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego). • dopuszczono podawanie w dawce wyższej niż rejestracyjna wynoszącej 100 µg/40 µg (ze względu na przedstawiony w CHPL dla leku Berodual N® schemat dawkowania wskazujący, że pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady) autorzy raportu przyjęli założenie konserwatywne, mówiące o tym, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń. <p>Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawki.</p>	
<p>(C) Komparat or</p>	<p style="text-align: center;">Astma oskrzelowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipratropium w postaci aerozolu wziewnego do inhalacji (IPR, np. Atrovent N®); • preparat podawany w formie MDI (ang. <i>metered-dose inhaler</i>); • podawany w zalecanej dawce: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie; jedna dawka inhalacyjna zawiera 21 µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego); • podawany w dawce wyższej niż rejestracyjna wynoszącej 40 µg. 	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; • zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.
	<ul style="list-style-type: none"> • budesonid w postaci aerozolu do inhalacji (BUD, np. Budair®); • preparat podawany w formie MDI (ang. <i>metered-dose inhaler</i>); • podawany w zalecanej dawce: <ul style="list-style-type: none"> ○ dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: w ciężkiej astmie, w początkowym okresie leczenia kortykosteroidami wziewnymi lub po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu kortykosteroidów doustnych, zalecana dawka leku wynosi 200 mikrogramów (1 rozpylenie) 2 do 4 razy na dobę; w okresach zaostrzenia objawów astmy, dobową dawkę leku można zwiększyć maksymalnie do 1600 mikrogramów; dawkę podtrzymującą ustala się indywidualnie, i powinna być ona najmniejszą dawką zapewniającą kontrolę objawów astmy: 200 mikrogramów (1 rozpylenie) na dobę zazwyczaj jest wystarczające; ○ dzieci w wieku od 6 do 12 lat: zazwyczaj 200 mikrogramów (jedno rozpylenie) na dobę; w razie konieczności dawkę leku można zwiększyć do 400 µg na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; • zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.
	<ul style="list-style-type: none"> • salmeterol/flutikazon w postaci aerozolu do inhalacji (SAL/FLU; np. Seretide®); • preparat podawany w formie MDI (ang. <i>metered-dose inhaler</i>); • podawany w zalecanej dawce: <ul style="list-style-type: none"> ○ dorośli i młodzież w wieku od 12 lat: dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 50® zawierające 25 µg salmeterol i 50 µg flutikazonu dwa razy na dobę lub dwie dawki inhalacji produktu leczniczego Seretide 125® zawierające 25 µg salmeterolu i 125 µg flutikazonu dwa razy na dobę lub dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 250® zawierające 25 µg salmeterol i 250 µg flutikazonu dwa razy na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; • zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.
	<p style="text-align: center;">POChP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipratropium w postaci aerozolu wziewnego do inhalacji (IPR); • preparat podawany w formie MDI (ang. <i>metered-dose inhaler</i>); • podawany w zalecanej dawce: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie; jedna dawka inhalacyjna zawiera 21 µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego); • podawany w dawce wyższej niż rejestracyjna wynoszącej 40 	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie w innej formie np. roztwór do inhalacji czy proszek do inhalacji; • zastosowanie w innym inhalatorze np. nebulizer.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>µg.</p> <p>Komentarz: Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w APD. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawkileków.</p>	
(O) Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁), natężona pojemność życiowa (FVC); szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej; PD20 FEV₁ (próba prowokacyjna) – dotyczy tylko astmy oskrzelowej, maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF_{25, 50, 75}); natężony przepływ środkowowydechowy (FEF_{25-75%}) – dotyczy tylko astmy oskrzelowej; objętość zalegająca (RV); pojemność życiowa (VC) – dotyczy tylko POChP; ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina); pogorszenie choroby – dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej; zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna) – dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej; dni wolne od objawów choroby – dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej; ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS – dotyczy tylko wskazania POChP; terapia ratunkowa; ocena tolerancji wysiłku; ocena zaostrzeń; jakość życia pacjentów; stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>); profil bezpieczeństwa: zgony; zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG) – dotyczy tylko wskazania POChP; rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia; okres obserwacji i leczenia: nie wprowadzono ograniczeń odnośnie czasu trwania obserwacji i leczenia w przypadku badań włączonych do analizy efektywności klinicznej <p>Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie analizowanych punktów końcowych czy okresu obserwacji.</p>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> biodostępność leku; biochemię; farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę; koszty lub efektywność kosztów;
(S) Typy badań	<p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań analizujących skuteczność praktyczną ocenianej interwencji względem wybranego komparatora lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem). <p>Poszerzona analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</p> <ul style="list-style-type: none"> dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR; dane dodatkowe (badania pierwotne RCT porównujące FEN/IPR_{aero} z placebo); dane z badań długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (≥ 8 tygodni); dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <p>Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 	<p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności); artykuły poglądowe; analizy post-hoc; opisy przypadków, opisy serii przypadków.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; badania niepublikowane, dostępne jedynie doniesienia konferencyjne;

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none">• inny język publikacji

Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie czasu trwania obserwacji. Wyjątek stanowią badania o charakterze badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej, uwzględnione w poszerzonej ocenie → w tym przypadku włączane będą badania z czasem obserwacji ≥ 8 tygodni.

Przy wyszukiwaniu badań wtórnych/ pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
- serwisy internetowe:
 - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);

- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*);
- raporty HTA (*Technology Assessment*).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej serwisach internetowych przedstawiono w rozdziale 13.2.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w rozdziale 13.1., ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 07.07.2014 r. – 10.07.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (N.W., M.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (J.J.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (CENTRAL);
 - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), ale uwzględniono ograniczenia językowe (przy wyszukiwaniu pełnych tekstów).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (N.W. oraz M.K.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – J.J.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 07.07.2014 r. – 10.07.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 13.1. i 13.2.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (N.W. i M.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między

analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano by je z udziałem osoby trzeciej (J.J.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM [1]).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (FEN/IPR_{aero} w postaci aerozolu do inhalacji, Berodual N®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego na stronie www.clinicaltrials.gov wpisano słowo kluczowe: (fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium). Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 13.6.

4.5. Ekstrakcja i opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania oraz wykluczenia z badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami;
 - dla zmienny typu ang. „time to event”: hazard względny.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w rozdziale 13.8.

4.6. Ocena jakości

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badaniach randomizacją (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta

może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [6].

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.6.8.

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR/RB) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (*MD, ang. mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (StMD, ang. *standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [3].

4.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu ang. „time to event”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych

określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań.

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 11 badań (*Solari 1981* [1], *Petraglia 1983* [4], *Carnimeo 1986* [11], *Crimi 1986* [10], *Huhti 1986* [3], *Salat 1987* [6], *Salatova 1987* [7], *Serra 1986* [9], *Charoenpan 1991* [2], *Jędrys 1994* [8], *Rutkowski 1994* [5]), w których porównywano efektywność kliniczną fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) z ipratropiowym bromkiem jednowodnym (IPR).

W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych: 7 badań (*Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*, *Serra 1986*, *Salat 1987*, *Salatova 1987*, *Jędrys 1994*, *Rutkowski 1994*) dotyczy populacji pacjentów z astmą oskrzelową (dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli), natomiast 4 badania (*Solari 1981*, *Petraglia 1983*, *Huhti 1986*, *Charoenpan 1991*) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Uwzględnione badania obejmowały następujące dawki FEN/IPR_{aero}: dawkę rejestracyjną wynoszącą 50 µg/20 µg, podawaną w różnej ilości rozpyleń (*Salat 1987*, *Salatova 1987*, *Jędrys 1994*, *Rutkowski 1994*, *Solari 1981*, *Charoenpan 1991*) oraz dawkę wyższą wynoszącą 100 µg/40 µg podawaną w różnej ilości rozpyleń (*Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*, *Serra 1986*, *Petraglia 1983*, *Huhti 1986*). Autorzy analizy uznali za zasadne uwzględnienie wyższej dawki celem pokazania szerszego obrazu skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Uznano to za dopuszczalne z powodu zgodnej z ChPL możliwości stosowania leku Berodual N® w różnej liczbie rozpyleń. W związku z tym założono, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada niższej dawce w większej liczbie rozpyleń.

Pod względem metodologii wszystkie badania dotyczące populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (*Solari 1981*, *Petraglia 1983*, *Huhti 1986*, *Charoenpan 1991*) zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne, w których zastosowano technikę podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Natomiast w przypadku pacjentów z astmą oskrzelową 3 badania (*Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*, *Serra 1986*) zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne, w których zastosowano technikę podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Badanie *Jędrys 1994* zostało opisane jako badanie randomizowane, w którym zastosowano technikę pojedynczego zaślepienia (*single-blind*). W przypadku 3 pozostałych badań odnoszących się do populacji pacjentów z astmą oskrzelową (*Salat 1987*, *Salatova 1987*, *Rutkowski 1994*) nie zastosowano randomizacji.

Na podstawie odnalezionych danych (przedstawionych powyżej), analiza główna (tj. przegląd systematyczny opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z następujących części:

I) Populacja pacjentów z astmą oskrzelową:

- a) Badanie RCT, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącą 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dzieci w wieku od 6 do < 18 lat: badanie *Jędrys 1994*;
- b) Badania bez randomizacji, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącą 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Salat 1987*, badanie *Salatova 1987* oraz badanie *Rutkowski 1994*;
- c) Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Serra 1986*;
- d) Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji młodzieży i dorosłych: badanie *Carnimeo 1986* oraz badanie *Crimi 1986*.

II) Populacja pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc:

- a) Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącą 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Solari 1981* oraz badanie *Charoenpan 1991*;
- b) Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka zarejestrowana w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Pertalgia 1983* oraz badanie *Huhti 1986*.

6. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH: (FEN/IPR_{AERO}, BERODUAL N[®]) W LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [4] w odniesieniu do wskazania astmy oskrzelowej zdecydowano o wyborze następujących komparatorów do porównania z interwencją wnioskowaną: ipratropium (IPR) lub budezonid (BUD) lub salmeterol/flutikazon (SAL/FLU); szczegółowe uzasadnienie wyboru tych komparatorów znajduje się w APD rozdział 6.2.

W związku z powyższym w ramach przeprowadzonego wyszukiwania medycznych baz danych w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego FEN/IPR_{aero} (interwencja wnioskowana) względem IPR lub BUD lub SAL/FLU (refundowane technologie opcjonalne) w przedmiotowym wskazaniu klinicznym.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem jednego z refundowanych komparatorów – ipratropium u pacjentów z astmą oskrzelową. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} względem BUD lub SAL/FLU. Wobec tego zdecydowano o przeprowadzeniu wyszukiwania, w oparciu o które możliwa będzie identyfikacja badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) z pozostałymi refundowanymi komparatorami (BUD lub SAL/FLU).

W ramach dodatkowo przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych (do dnia 18.07.2014 roku w przypadku próby przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – ipratropium) nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem pozostałych wybranych komparatorów (budezonidu lub połączenia salmeterol/flutikazon) przez wspólny komparator (IPR) w leczeniu astmy oskrzelowej.

Natomiast w przypadku porównania FEN/IPR_{aero} z BUD przez placebo (na podstawie wyszukiwania w medycznych bazach danych do dnia 6.10.2014 roku) zidentyfikowano 3 badania spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji, interwencji oraz komparatora (*Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993 oraz Clark 1997*). Jednakże przeprowadzona ocena zasadności wykonania porównania pośredniego wskazała na brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania. Nie zidentyfikowano również żadnych badań RCT (wyszukiwanie w medycznych bazach danych do dnia 6.10.2014 roku) spełniających kryteria włączenia porównujących SAL/FLU z PL, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem SAL/FLU przez wspólny komparator – placebo.

Szczegółowe zestawienie danych dotyczących porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} z BUD lub SAL/FLU przez PL przedstawiono w Załączniku do niniejszego przeglądu (rozdział 13.4).

W zaistniałej sytuacji, za wystarczające uznano przedstawienie w ramach wskazania astmy oskrzelowej porównanie FEN/ IPR_{aero} z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (ipratropium).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 7 badań dotyczących stosowania ocenianej interwencji FEN/IPR_{aero} w leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z astmą oskrzelową:

1. Badanie RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dzieci w wieku od 6 do < 18 lat: badanie *Jędrys 1994*;
2. Badania bez randomizacji, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Salat 1987*, badanie *Salatova 1987* oraz badanie *Rutkowski 1994*;
3. Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Serra 1986*;
4. Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji młodzieży i dorosłych: badanie *Carnimeo 1986* oraz badanie *Crimi 1986*.

Autorzy raportu uznali bowiem za zasadne uwzględnienie badań, w których oceniana interwencja była podawana w wyższej dawce ze względu na schemat dawkowania przedstawiony w CHPL. W CHPL dla leku Berodual N® w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli zatem założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń. Analogicznie postępowano w przypadku wybranego komparatora (ipratropium). Uwzględniono badania kliniczne, w których dawka była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Atrovent N® (20 µg) oraz uwzględniono badania, w których dawka wynosiła 40 µg.

W badaniach analizowanych w niniejszym przeglądzie dawkowanie przedstawiono w następujących jednostkach: µg (mikrogram) lub mg (miligram). W celu zachowania spójności autorzy niniejszej analizy posługiwali się będą jednostką: µg (mikrogram). Jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 µg fenoterolu oraz 21 µg ipratropium jednowodnego (20 µg ipratropium bezwodnego) co tym samym odpowiada 0,05 mg fenoterolu oraz 0,02 mg ipratropium.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona oddzielnie dla badań, w których dawka inhalacyjna FEN/IPR_{aero} wynosiła: 50 µg/20 µg oraz oddzielnie dla badań, w których dawka inhalacyjna FEN/IPR_{aero} wynosiła 100 µg/40 µg.

6.1. Analiza efektywności klinicznej FEN/IPR_{AERO} w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium – populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat

6.1.1. Włączone badania

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) porównujące efektywność fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg (Jędrys 1994) w leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji dzieci z astmą oskrzelową [8].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania Jędrys 1994.

Tabela 2
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Jędrys 1994)

Badanie	Jędrys 1994
Ocena w skali Jadad	1
Podtyp wg AOTM	II A
Liczba ośrodków	1 ośrodek, Polska (badanie przeprowadzono w I i II Klinice Astmy Oskrzelowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatrycznego w Rabce)
typ badania	Badanie randomizowane, z grupą kontrolną (<i>placebo-controlled</i>), pojedynczo zaślepione (<i>single-blind</i>)
ukrycie kodu randomizacji	Brak danych
randomizacja	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji, losowanie interwencji dla pacjenta
Metodyka	Zastosowano proceduręco najmniej pojedynczego zaślepienia (<i>single-blind</i>). Używane w badaniach pojemniki z lekami zostały „zaślepienie” – oklejone nieprzezroczystą folią i posiadały wyłącznie numery, tj.: 1 – Berotec, 2 – Atrovent, 3 – Berodual, 4 – Placebo. Dzieci biorące udział w badaniu losowały jedynie numer preparatu, którego 1 dawkę standardowo otrzymywały o godz. 8:45, tj. grupa I (15 dzieci) – 200 µg fenoterolu (Berotec), grupa II (14 dzieci) – 20 µg ipratropium (Atrovent), grupa III – 50 µg/20 µg fenoterol/ipratropium (Berodual), grupa IV (14 dzieci) – placebo
hipoteza badawcza	W publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Szczytowy przepływ wydechowy (PEF) • Maksymalny przepływ wydechowy (MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅)

Badanie	Jędrys 1994
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania
Identyfikator badania	Brak danych
Źródła finansowania	Brak informacji o sponsorach badania
Publikacje do badania	Jędrys 1994
Komentarz	Brak

W badaniu *Jędrys 1994* nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Jędrys 1994* przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Jędrys 1994)

Badanie	Jędrys 1994
Kryteria włączenia	<p>Kwalifikacja do badania przebiegała dwuetapowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Spośród dzieci leczonych w I i II Klinice Astmy Oskrzelowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatricznego w Rabce wybrano grupę pacjentów bez objawów choroby nie wymagającą leczenia (kryterium uznania stanu chorego za bezobjawowy był okres co najmniej 3 tygodni poprzedzający badanie, w którym nie stwierdzono subiektywnych ani fizykalnych objawów obturacji oskrzeli) U dzieci wybranych wg powyższych kryteriów wykonywano pomiary krzywej przepływ-objętość podczas forsownego wydechu o godz. 8:00 za pomocą spirometru elektronicznego. Do dalszego badania zakwalifikowano pacjentów, u których wartości MEF_{50} były w zakresie 60-80% średniej wartości należnej, co w przybliżeniu odpowiada zakresowi -2 do -1 wartości uzyskanych w liczbie odchylen standardowych od średniej wartości należnej.
Kryteria wyłączenia	Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Jędrys 1994* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Jędrys 1994)

Parametr	Jędrys 1994
	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL
Liczba pacjentów	59
Wiek, zakres w latach	8-15

Do badania *Jędrys 1994* włączono 59 dzieci w wieku 8-15 lat chorujących na astmę oskrzelową o umiarkowanym nasileniu, leczonych w I i II Klinice Astmy Oskrzelowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatricznego w Rabce.

6.1.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu analizowane leki podawano na zasadzie ślepej próby z placebo. Używane pojemniki z lekami zostały oklejone nieprzezroczystą folią i posiadały wyłącznie numery: 1 – Berotec, 2 – Atrovent, 3 – Berodual, 4 – placebo. Pacjenci biorący udział w badaniu losowali numer preparatu, którego 1 dawkę standardową otrzymywali o godz. 8:45, tj. grupa I (15 dzieci) – 200 µg fenoterolu (Berotec), grupa II (14 dzieci) – 20 µg ipratropium (Atrovent), grupa III (16 dzieci) – 50 µg/20 µg (Berodual) oraz grupa IV (14 dzieci) – placebo.

Celem niniejszego przeglądu jest porównanie fenoterolu/ipratropium z ipratropium, mając to na uwadze jedynie te dwie grupy zostaną uwzględnione w poniższej tabeli oraz w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (FEN/IPR_{aero} vs IPR)) zastosowanych w badaniu *Jędrys 1994*.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji (Jędrys 1994)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
Jędrys 1994	FEN/IPR _{aero}	16	Preparat: Berodual® Dawka: 50 µg/20 µg	Wziewnie: 1 rozpylenie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>)	1 dzień (ocena dokonywana była do 11 godz. po podaniu ocenianych leków)
	IPR	14	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg	Wziewnie: 1 rozpylenie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>)	

Działanie rozkurczowe zastosowanych leków oceniano po 15 min., a następnie 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po podaniu.

6.1.4. Analizowane punkty końcowe

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu Jędrys 1994 i sposoby oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Jędrys 1994)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oznacza maksymalny przepływ powietrza przez drogi oddechowe podczas maksymalnie nateżonego wydechu (wyrażany w l/min). PEF został wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD).	MD* (95% CI), p**
Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF_{25, 50, 75})	Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF _{25, 50, 75}) to przepływy wydechowe, w momencie, gdy ilość powietrza pozostającego w płucach wynosi 25, 50 75% FVC, np. MEF ₇₅ oznacza szybkość przepływu powietrza podczas nateżonego wydechu po wydechu 25% FVC, a liczba 75 oznacza, że pozostało jeszcze do wydechu 75% FVC. MEF _{25, 50, 75} został wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD).	MD* (95% CI), p**

*Obliczona przez autorów raportu różnica średnich końcowych, **wartość p podana przez autorów raportu

6.1.5. Skuteczność kliniczna (populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat)

6.1.5.1. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

Autorzy próby klinicznej Jędrys 1994 poddali ocenie wartości parametru PEF (ang. *peak expiratory flow* - szczytowy przepływ wydechowy) wyrażony jako średnia wartość końcowa. Szczytowy przepływ wydechowy oceniano po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po przyjęciu ocenianych leków.

Szczegółowe dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 7.

Szczytowy przepływ wydechowy wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* [% wstępnego] (95% CI), p [^]
Jędrys 1994 ^{^^}	PEF _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	16	148,5 (10,4)	33,9 (26,89; 40,91), p<0,05
		IPR	14	114,6 (9,0)	
	PEF _{1 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	123,5 (18,3)	5,9 (-5,33; 17,13), p>0,05
		IPR	14	117,6 (11,9)	
	PEF _{2 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	122,7 (20,4)	7,4 (-4,48; 19,28), p>0,05
		IPR	14	115,3 (10,5)	
	PEF _{3 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	118,2 (18,8)	5,5 (-5,69; 16,69), p>0,05
		IPR	14	112,7 (10,8)	
	PEF _{4 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	114,5 (16,8)	5,6 (-4,23; 15,43), p>0,05
		IPR	14	108,9 (8,9)	
	PEF _{5 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	112,2 (12,1)	6,4 (-0,82; 13,62), p>0,05
		IPR	14	105,8 (7,0)	
	PEF _{7 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	107,9 (10,1)	5,1 (-0,89; 11,09), p>0,05
		IPR	14	102,8 (5,7)	
	PEF _{9 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	104,7 (9,2)	2,9 (-2,18; 7,98), p>0,05
		IPR	14	101,8 (3,2)	
	PEF _{11 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	102,6 (6,0)	1,8 (-1,86; 5,46), p>0,05
		IPR	14	100,8 (3,8)	
GRADE			średnia#		

*Obliczona różnica średnich końcowych, ^ podane przez autorów raportu, #ograniczenia metodologiczne badania (autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc., badanie *single-blind*), ^^w badaniu Jędrys 1994 pacjenci otrzymywali FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia oraz IPR w dawce 20 µg w postaci 1 rozpylenia

Leczenie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem szczytowego przepływu wydechowego w porównaniu z grupą leczoną IPR w dawce 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) po 15 min. od podania analizowanych leków. Obliczona przez autorów analizy różnica średnich końcowych dla PEV_{15 min} wynosi 33,9 (95% CI: 26,89; 40,91). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej (p<0,05).

Różnice średnich końcowych dla wskaźnika PEV mierzonego w pozostałych punktach czasowych nie osiągnęły znamienności statycznej.

6.1.5.2. Maksymalny przepływ wydechowy (MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅)

Autorzy pracy Jędrys 1994 analizowali wartość parametru MEF₂₅, MEF₅₀ oraz MEF₇₅ po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po zastosowaniu leków.

W poniższej tabeli zaprezentowano średnie wartości końcowe parametru MEF₂₅.

Tabela 8.

MEF₂₅ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD*[% wstępnego] (95% CI), p [^]
Jędrys 1994 ^{^^}	MEF _{25-15 min}	FEN/IPR _{aero}	16	127,9 (17,1)	4,2 (-8,17; 16,57), p>0,05
		IPR	14	123,7 (17,4)	
	MEF _{25-1 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	140,3 (24,8)	10,3 (-5,66; 26,26), p>0,05
		IPR	14	130,0 (18,9)	
	MEF _{25-2 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	133,7 (25,3)	11,7 (-5,54; 28,94), p>0,05
		IPR	14	122,0 (22,5)	
	MEF _{25-3 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	129,0 (27,5)	6,5 (-10,04; 23,04), p>0,05
		IPR	14	122,5 (16,5)	
	MEF _{25-4 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	121,5 (24,1)	4,9 (-9,13; 18,93), p>0,05
		IPR	14	116,6 (12,4)	
	MEF _{25-5 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	117,7 (17,6)	7,3 (-2,83; 17,43), p>0,05
		IPR	14	110,4 (8,5)	
	MEF _{25-7 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	117,6 (16,3)	13,3 (3,91; 22,69), p<0,05
		IPR	14	104,3 (7,9)	
	MEF _{25-9 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	109,8 (16,8)	7,0 (-2,46; 16,46), p>0,05
		IPR	14	102,8 (7,0)	
	MEF _{25-11 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	107,4 (11,0)	11,7 (5,69; 17,71), p<0,05
		IPR	14	95,7 (3,4)	
GRADE			Średnia#		

*Obliczona różnica średnich końcowych, ^podane przez autorów raportu, #ograniczenia metodologiczne badania (autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc., badanie *single-blind*), ^^w badaniu Jędrys 1994 pacjenci otrzymywali FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia oraz IPR w dawce 20 µg w postaci 1 rozpylenia

Istotnie statystycznie różnice średnich końcowych dla MEF₂₅ pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano po 7 godz. oraz po 11 godz. po zainhalowaniu. Obliczone przez autorów analizy różnice średnich końcowych dla omawianego punktu końcowego wynoszą odpowiednio: 13,3 (95% CI: 3,91; 22,69) oraz 11,7 (95% CI: 5,69; 17,71). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść leczenia FEN/IPR_{aero} (p<0,05).

Różnice średnich końcowych dla wskaźnika MEF₂₅ mierzonego w pozostałych punktach czasowych nie osiągnęły znamienności statycznej.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości końcowe parametru MEF₅₀.

Tabela 9.

MEF₅₀ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD*[% wstępnego] (95% CI), p [^]
Jędrys 1994	MEF _{50-15 min}	FEN/IPR _{aero}	16	135,4 (20,1)	11,6 (-2,17; 25,37), p>0,05
		IPR	14	123,8 (18,1)	
	MEF _{50-1 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	144,7 (29,1)	18,0 (0,07; 35,93), p<0,05
		IPR	14	126,7 (19,2)	
MEF _{50-2 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	136,9 (27,7)	12,1 (-4,72; 28,92),	

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* [% wstępnego] (95% CI), p [^]
	MEF ₅₀₋₃ godz.	IPR	14	124,8 (17,3)	p>0,05
		FEN/IPR _{aero}	16	132,6 (25,7)	9,5 (-6,5; 25,5), p>0,05
	IPR	14	123,1 (17,6)		
	MEF ₅₀₋₄ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	127,2 (23,8)	11,3 (-2,78; 25,38), p>0,05
		IPR	14	115,9 (13,3)	
	MEF ₅₀₋₅ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	120,1 (20,0)	4,7 (-8,38; 17,76), p>0,05
		IPR	14	115,4 (15,9)	
	MEF ₅₀₋₇ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	112,7 (17,4)	2,6 (-8,13; 13,33), p>0,05
		IPR	14	110,1 (11,5)	
	MEF ₅₀₋₉ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	113,1 (21,3)	4,5 (-8,39; 17,39), p>0,05
		IPR	14	108,6 (13,1)	
	MEF ₅₀₋₁₁ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	102,2 (10,1)	-2,5 (-10,09; 5,09), p>0,05
		IPR	14	104,7 (11,1)	
	GRADE			Średnia#	

*Obliczona różnica średnich końcowych, ^ podane przez autorów raportu, #ograniczenia metodologiczne badania (autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc., badanie *single-blind*), ^^w badaniu Jędrys 1994 pacjenci otrzymywali FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia oraz IPR w dawce 20 µg w postaci 1 rozpylenia

W porównaniu z grupą IPR podawanie FEN/IPR_{aero} wpływało na istotne zwiększenie MEF₅₀ po upływie 1 godz. po podaniu leków w populacji pediatrycznej.

Różnica średnich końcowych dla MEF₅₀₋₁ godz. wynosi 18 (95% CI: 0,07; 35,93). Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść terapii FEN/IPR_{aero} (p<0,05).

Różnice średnich końcowych dla wskaźnika MEF₅₀ mierzonego w pozostałych punktach czasowych nie osiągnęły znamienności statycznej.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości końcowe parametru MEF₇₅.

Tabela 10.

MEF₇₅ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* [% wstępnego] (95% CI), p [^]
Jędrys 1994^^	MEF ₇₅₋₁₅ min	FEN/IPR _{aero}	16	125,8 (14,9)	2,3 (-9,51; 14,11), p>0,05
		IPR	14	123,5 (18,1)	
	MEF ₇₅₋₁ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	134,7 (21,3)	8,7 (-5,99; 23,39), p>0,05
		IPR	14	126,9 (19,5)	
	MEF ₇₅₋₂ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	133,6 (21,0)	8,3 (-7,66; 24,26), p>0,05
		IPR	14	125,3 (23,6)	
	MEF ₇₅₋₃ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	129,7 (21,0)	6,1 (-11,36; 23,56), p>0,05
		IPR	14	123,6 (27,7)	
	MEF ₇₅₋₄ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	124,6 (27,1)	7,1 (-10,11; 24,31), p>0,05
		IPR	14	117,5 (19,8)	
	MEF ₇₅₋₅ godz.	FEN/IPR _{aero}	16	119,7 (18,8)	7,7 (-4,92; 20,32), p>0,05
		IPR	14	112,0 (16,1)	

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* [% wstępnego] (95% CI), p [^]
	MEF ₇₅₋₇ godz	FEN/IPR _{aero}	16	110,6 (12,5)	5,0 (-3,18; 13,18), p>0,05
		IPR	14	105,6 (10,0)	
	MEF ₇₅₋₉ godz	FEN/IPR _{aero}	16	105,5 (8,0)	5 (-0,39; 10,39), p>0,05
		IPR	14	100,5 (6,9)	
	MEF ₇₅₋₁₁ godz	FEN/IPR _{aero}	16	103,4 (3,3)	4,5 (1,96; 7,04), p<0,05
		IPR	14	98,9 (3,8)	
GRADE			Średnia#		

*Obliczona różnica średnich końcowych, ^ podane przez autorów raportu, #ograniczenia metodologiczne badania (autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc., badanie *single-blind*), ^^w badaniu *Jędrys 1994* pacjenci otrzymywali FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia oraz IPR w dawce 20 µg w postaci 1 rozpylenia

Powyższe wyniki wskazują, iż wzrost wskaźnika MEF₇₅₋₁₁ godz. w grupie dzieci poddanych terapii FEN/IPR_{aero} jest istotnie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą IPR. Obliczona przez autorów różnica średnich końcowych po upływie 11 godz. wynosi 4,5 (95%CI: 1,96; 7,04). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej (P<0,05).

Różnice średnich końcowych dla wskaźnika MEF₇₅ mierzonego w pozostałych punktach czasowych nie osiągnęły znamienności statycznej.

6.1.6. Profil bezpieczeństwa (populacja dzieci w wieku od 6 do <18 lat)

W pracy *Jędrys 1994* autorzy nie przeprowadzili oceny bezpieczeństwa stosowania fenoterolu/ipratropium oraz ipratropium w populacji pacjentów pediatrycznych.

Autorzy pracy *Jędrys 1994* podali informację, że zaletą FEN/IPR_{aero} jest zmniejszone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, charakterystycznych dla β2-sympatykomimetyków.

6.2. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium- populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

6.2.1. Włączone badania

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy badania nierandomizowane, z grupą kontrolną (podtyp IIC), w których oceniano efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg (*Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994*) [7, 6, 5]. W dwóch próbach klinicznych (*Salat 1987, Rutkowski 1994*) analizowano efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w porównaniu do ipratropium w leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową. Natomiast celem badania *Salatova 1987* była analiza wpływu

fenoterolu/ipratropium oraz ipratropium na wartość wskaźnika FEV₁ po wywołaniu obturacji dróg oddechowych po podaniu acetylocholiny u dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową.

W żadnym z odnalezionych badań nie zastosowano randomizacji.

W poniższej tabeli przedstawiona została metodyka włączonych do analizy badań.

Tabela 11.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)

Badanie	Salatova 1987	Salat 1987	Rutkowski 1994
Ocena w skali Jadad	0*	0*	0*
Podtyp wg AOTM	II C	II C	II C
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Czechosłowacja)	1 ośrodek (Czechosłowacja)	1 ośrodek, Polska (Przykliniczna Poradnia Alergologiczna)
Typ badania	badanie nierandomizowane, z grupą kontrolną	badanie nierandomizowane, z grupą kontrolną	badanie nierandomizowane, z grupą kontrolną, pojedynczo zaślepienie (<i>single-blind</i>)
Zaślepienie	nie dotyczy	nie dotyczy	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia
Hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej, analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono testem t-Studenta
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) FEV₁ po podaniu acetylocholiny 	<ul style="list-style-type: none"> Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) 	<ul style="list-style-type: none"> Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) Nateżona pojemność życiowa (FVC) Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF_{25-75%}) Ocena nasilenia duszności Ocena nasilenia kaszlu Ocena nasilenia płwociny
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT
Utrata pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania
Źródła finansowania	brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania
Publikacje do badania	Salatova 1987	Salat 1987	Rutkowski 1994
Komentarz	W badaniu nie przedstawiono żadnych informacji na temat metodyki badania. Celem badania była	W badaniu nie przedstawiono żadnych informacji na temat metodyki badania, jednakże na podstawie	Na podstawie informacji przedstawionych w badaniu (każdy z leków podawany był przez 2 tygodnie z ok. 7-dniową

Badanie	Salatova 1987	Salat 1987	Rutkowski 1994
	<p>analizawpływu fenoterolu/ipratropium, ipratropium oraz fenoterolu na wartość wskaźnika FEV₁ po wywołaniu obturacji dróg oddechowych po podaniu acetylocholinyliny (ocena efektu ochronnego)</p>	<p>informacji przedstawionych w badaniu można wnioskować, że jest to badanie typu cross-over (badanie trwało 4 dni, każdego dnia pacjenci otrzymywali jedną interwencję)</p>	<p>przerwą) można wnioskować, iż jest to badanie typu cross-over</p>

*brak wystarczających danych przedstawionych w publikacjach z badań: *Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994* uniemożliwia przeprowadzenie oceny badań w skali Jadad

W dwóch włączonych do analizy badaniach: *Salatova 1987* oraz *Salat 1987* nie przedstawiono informacji na temat metody badań.

W publikacjach dla omawianych badań nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia pacjentów w badaniach: *Salatova 1987, Salat 1987* oraz *Rutkowski 1994*. W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 12.
Kryteria włączenia pacjentów (*Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994*)

Badanie	Salatova 1987	Salat 1987	Rutkowski 1994
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą oskrzelową 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze stabilną astmą oskrzelową • Pacjenci mieli wziewny lub mieszany rodzaj alergii, z niewielkimi lub umiarkowanymi obstrukcyjnymi zaburzeniami oddychania z większą opornością dróg oddechowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze średnio nasiloną astmą oskrzelową o ustabilizowanym przebiegu klinicznym

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań *Salatova 1987, Salat 1987* oraz *Rutkowski 1994* została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (*Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994*)

Parametr	<i>Salatova 1987</i>	<i>Salat 1987</i>	<i>Rutkowski 1994</i>
	FEN/IPR _{aero} /FEN/IPR	FEN/IPR _{aero} /FEN/IPR/PL	FEN/IPR _{aero} /FEN/IPR/
Liczba pacjentów	24	28	14
Mężczyźni, n (%)	7 (29,2)*	6 (21,4)*	5 (35,7)*
Wiek, średnia w latach (zakres)	34,7	32,1	42,6 (24-59)
Czas trwania astmy, średnia w latach	bd	5,6	bd

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniach włączonych do analizy większy odsetek pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni. Średnia wieku pacjentów we włączonych badaniach wynosiła pomiędzy 32,1-42,6 lat. w badaniu *Rutkowski 1994* u wszystkich włączonych pacjentów stwierdzono co najmniej 15% przyrost wartości FEV₁ po 400 µg fenoterolu.

6.2.3. Charakterystyka interwencji

We włączonych do analizy badaniach (*Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994*) pacjenci otrzymywali fenoterol/ipratropium podawane w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}), ipratropium (IPR) oraz fenoterol (FEN). Dodatkowo w badaniu *Salat 1987* uwzględniona została grupa z placebo. Grupa placebo oraz grupa fenoterolu nie stanowią przedmiotu dlatego nie zostały uwzględnione w dalszej analizie głównej niniejszego przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 14.
Charakterystyka interwencji (*Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994*)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
<i>Salatova 1987</i>	FEN/IPR _{aero}	8	Preparat: Berodual® Dawka: 50 µg/20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 2 rozpylenia	bd
	IPR	8	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 2 rozpylenia	
<i>Salat 1987</i>	FEN/IPR _{aero}	28	Preparat: Berodual® Dawka: 50 µg/20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 1 rozpylenie	4 dni
	IPR	28	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 1 rozpylenie	

Rutkowski 1994	FEN/IPR _{aero}	14	Preparat: Berodual® Dawka: 50 µg/20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia (3 razy dziennie)	14 dni
	IPR	14	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia (3 razy dziennie)	

W badaniu *Salatova 1987* pacjenci zostali przypisani do jednej z trzech grup, po 8 pacjentów w grupie (grupa otrzymująca fenoterol nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy). W pierwszej części badania wszyscy pacjenci otrzymali płynną 1% acetylocholinę w postaci inhalacji za pomocą nebulizatora TUR-USI 2 w ilości co najmniej 10 mg. W przypadku niepowodzenia inhalacji przy zastosowaniu takiej dawki acetylocholinę, inhalacja została opóźniona 2-3 min. W celu złagodzenia niedrożności dróg oddechowych, pacjenci otrzymywali 5% atropinę w postaci inhalacji za pomocą nebulizatora TUR-USI 4. Wyniki tej części analizy nie zostaną uwzględnione w niniejszym przeglądzie ponieważ przedstawione zostały dla populacji ogółem, bez uwzględniania poszczególnych grup terapeutycznych. Drugi etap badania rozpoczął się po tygodniu od zakończenia pierwszego etapu badania. Pacjenci otrzymywali fenoterol/ipratropium, ipratropium oraz fenoterol w postaci 2 rozpyleń, a następnie byli inhalowani przez 30 min. acetylocholiną (porównanie z fenoterolem nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy).

Badanie *Salat 1987* trwało 4 dni. Pierwszego dnia badania pacjenci otrzymali wziewnie placebo. W następnych dniach pacjenci otrzymywali kolejne analizowane leki. Uczestnicy badania nie mogli przyjmować żadnych leków wpływających na światło oskrzeli, spożywać herbaty, kawy oraz coca-coli w ciągu 12 godz. przed rozpoczęciem badania.

W badaniu *Rutkowski 1994* każdy z leków podawany był przez 2 tygodnie, z ok. 7-dniową przerwą pomiędzy poszczególnymi lekami (metoda pojedynczej ślepej próby). U połowy pacjentów ocenę rozpoczynano do podania fenoterolu/ipratropium, natomiast u połowy pacjentów fenoterol/ipratropium podawany był na koniec badania. Każdy chory przyjmował 3 razy dziennie przez 14 dni fenoterol/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń lub ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg w postaci 2 rozpyleń. W badaniu prowokacyjny test metacholinowy wykonywano według metody Ryana z użyciem dozymetru Rosenthala-Frencha oraz nebulizatora de Vilbiss.

6.2.4. Analizowane punkty końcowe

W poniżej tabeli przedstawiono szczegółowo opis analizowanych punktów końcowych, wraz z podaniem ich definicji, miary efektu oraz nazwy badania, w którym dany punkt końcowy oceniano.

Tabela 15.
Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Badanie
Nateżona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa (FEV₁)	<p>Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie nateżonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru.</p> <p>W badaniu <i>Salatova 1987</i> – nie podano informacji po jakim czasie nastąpiła ocena punktu końcowego (średnia zmiana oraz SD odczytane z wykresu).</p> <p>W badaniu <i>Salat 1987</i> wskaźnik FEV₁ analizowano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).</p> <p>W badaniu <i>Rutkowski 1994</i> oceny dokonano po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).</p>	<p>Badanie <i>Salatova 1987</i>: MD* (95% CI), p**</p> <p>Badanie <i>Salat 1987</i> oraz <i>Rutkowski 1994</i>: Średnia zmiana</p>	<p><i>Salatova 1987</i> <i>Salat 1987</i> <i>Rutkowski 1984</i></p>
FEV₁ po podaniu acetylocholin	<p>Analiza wskaźnika FEV₁ po podaniu acetylocholin.</p> <p>Nie podano informacji po jakim czasie nastąpiła ocena punktu końcowego (średnia zmiana oraz SD odczytane z wykresu).</p>	MD* (95% CI), p**	<i>Salatova 1987</i>
Nateżona pojemność życiowa (FVC)	<p>Nateżona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Parametr FVC został wyrażony w badaniu jako procentowa zmiana po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).</p>	Średnia zmiana	<i>Rutkowski 1984</i>
Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF_{25-75%})	<p>Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF_{25-75%}) oznacza przepływy wydechowe, w momencie, gdy ilość powietrza usunięta z płuc wynosi 25, 50, 75% FVC.</p> <p>Parametr FEF_{25-75%} został wyrażony w badaniu jako procentowa zmiana po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).</p>	Średnia zmiana	<i>Rutkowski 1994</i>

<p>Ocena nasilenia duszności</p>	<p>Oceny natężenia duszności dokonywano za pomocą 4-stopniowej punktacji, w której: 1 – oznacza brak duszności, 2 – niewielka duszność, wymagająca włączenia aminofiliny retard w dawce 1 tabletka 350 mg/24h, 3 – duszność umiarkowanie nasiloną, ustępująca po 2 tabletkach na dobę aminofiliny retard, 4 – silna duszność wymagająca dożyłnej eufiliny i (lub) hydrokortyzonu. Ocena dokonywana była przez pacjenta, za pomocą kart samoobserwacji. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.</p>	<p>MD* (95% CI), p**</p>	<p>Rutkowski 1994</p>
<p>Ocena nasilenia kaszlu</p>	<p>Oceny nasilenia kształtu dokonywano za pomocą 4-stopniowej skali. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.</p>	<p>MD* (95% CI), p**</p>	<p>Rutkowski 1994</p>
<p>Ocena odkrztuszania płwociny</p>	<p>Oceny odkrztuszania płwociny dokonywano za pomocą 4-stopniowej skali. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.</p>	<p>MD* (95% CI), p**</p>	<p>Rutkowski 1994</p>

*Obliczona przez autorów raportu różnica średnich końcowych, **wartość p podana przez autorów raportu

6.2.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań

6.2.5.1. Heterogeniczność metodologiczna

Badania włączone do niniejszego porównania są badaniami porównawczymi bez randomizacji (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994). W dwóch włączonych do analizy badaniach: Salatova 1987 oraz Salat 1987 nie przedstawiono żadnych informacji na temat metodyki badań. W związku z powyższym niemożliwe było przeprowadzenie oceny badań w skali Jadad (z tego powodu badania uzyskały 0 punktów).

Wszystkie badania przeprowadzone zostały w jednym ośrodku. W żadnym z badań autorzy nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) oraz nie przedstawiono hipotezy badawczej, jak również nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.

6.2.5.2. Heterogeniczność kliniczna

Do wszystkich badań włączono pacjentów z astmą oskrzelową. W badaniu Salatova 1987 nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia. Autorzy badania Salat 1987 oraz Rutkowski 1994

uwzględnili pacjentów z astmą o ustabilizowanym przebiegu klinicznym. Ponadto uczestnicy badania *Salat 1987* posiadali wziewny lub mieszany rodzaj alergii. W żadnym z badań autorzy nie przedstawili kryteriów wykluczenia z badania.

Okres obserwacji w poszczególnych badaniach był różnie definiowany. Najdłuższy okres obserwacji porównującej analizowane interwencje zastosowany w badaniu *Rutkowski 1994* wynosił 2 tygodnie. W badaniu *Salat 1987* czas trwania badania wynosił 4 dni. Natomiast w próbie klinicznej *Salatova 1987* autorzy nie podali informacji odnośnie czasu trwania badania.

W większości badań włączonych do analizy liczebność próby wynosiła ok. 25 chorych, z wyjątkiem jednego mniej licznego badania *Rutkowski 1994* (14 pacjentów).

Przeciętny wiek pacjentów był najwyższy w próbie *Rutkowski 1994* (42,6 lata); w pozostałych badaniach włączonych do analizy wartość tego parametru wahała się w zakresie od 32,1-34,7 lat. We wszystkich włączonych badaniach występował mniejszy odsetek mężczyzn.

W zakresie zastosowanych interwencji leczniczych – występowały różnice w zastosowanej liczbie rozpyleń. W badaniu *Salatova 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia), w badaniu *Salat 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia (IPR: 20 µg, 1 rozpylenie), natomiast w badaniu *Rutkowski 1994* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie).

Ponadto w badaniach oceniono inne punkty końcowe, w związku z czym wykonanie metaanaliz nie byłoby możliwe.

Rozpatrując oceniane punkty końcowe można stwierdzić, iż we wszystkich badaniach analizowano natężoną objętość wydechową pierwszo sekundową (FEV₁) – jednak z zastosowaniem różnego sposobu przedstawienia wyników oraz zróżnicowanym czasem obserwacji. W badaniu *Rutkowski 1987* zmianę wskaźnika FEV₁ oceniano po 2 tygodniach leczenia i przedstawiono w postaci procentowej zmiany, natomiast w opracowaniu *Salat 1987* wskaźnik FEV₁ wyrażony w L oceniano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków. W publikacji z badania *Salatova 1987* wynik również przedstawiono w L, jednakże autorzy badania nie przedstawili informacji odnośnie czasu, w którym nastąpiła ocena FEV₁ (brak informacji o czasie trwania badania).

Pozostałe parametry skuteczności oraz bezpieczeństwa nie wykazywały zbieżności pomiędzy analizowanymi badaniami.

Wnioski

Ze względu na znaczną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną uwzględnionych badań, w szczególności - brak wspólnych punktów końcowych, wykonanie ilościowych metaanaliz w analizie efektywności klinicznej nie było zasadne ani możliwe.

6.2.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

6.2.6.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

W badaniach *Salatova 1987*, *Salat 1987* oraz *Rutkowski 1987* analizowano średnią zmianę wartości wskaźnika FEV₁. W badaniu *Rutkowski 1987* zmianę wskaźnika FEV₁ oceniano po 2 tygodniach leczenia i przedstawiono w postaci procentowej zmiany, natomiast w opracowaniu *Salat 1987* wskaźnik FEV₁ wyrażony w L oceniano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków. W publikacji z badania *Salatova 1987* wynik również przedstawiono w L, jednakże autorzy badania nie przedstawili informacji odnośnie czasu, w którym nastąpiła ocena FEV₁ (brak informacji o czasie trwania badania).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana wartości FEV₁ względem wyjściowej (*Salatova 1987*, *Salat 1987*, *Rutkowski 1987*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Wartość początkowa FEV ₁ : średnia* (SDY)	Średnia zmiana w FEV ₁ względem wartości wyjściowych* (SDY)	MD&[L] (95% CI), p^^	p
<i>Salatova 1987</i> ***	FEV ₁	FEN/IPR _{aero}	8	2,51 (0,08)	2,93 (0,14)	0,01 (-0,11; 0,13), p>0,05	NS**
		IPR	8	2,63 (0,11)	2,92 (0,11)		
GRADE			Niska#				
<i>Salat 1987</i> ***	FEV _{1-15 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	1,77±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	1,49±	bd	bd
	FEV _{1-30 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,17±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	1,75±	bd	bd
	FEV _{1-60 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,73±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	2,02±	bd	bd
	FEV _{1-120 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,89±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	2,33±	bd	bd
	FEV _{1-180 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,68±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	2,41±	bd	bd
	FEV _{1-240 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,48±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	2,29±	bd	bd
	FEV _{1-300 min}	FEN/IPR _{aero}	28	1,47±	2,32±	bd	bd
		IPR	28	1,42±	2,12±	bd	bd
GRADE			Niska#				
<i>Rutkowski 1994</i> ***	FEV ₁ po 2 tyg. leczenia	FEN/IPR _{aero}	14	bd	14,5^	bd	p<0,01**
		IPR	14	bd	4,89^	bd	p<0,05**
	GRADE			Niska##			

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDi, **wartość p podana przez autorów badania (względem wartości wyjściowej), ^procentowa zmiana, ±zmiana wyrażona w L, ^^podane przez autorów niniejszego raportu, #obliczono na podstawie dostępnych danych, ¥SEM odczytane z wykresu za pomocą

programu *TechDig* → SEM przeliczone na SD, NS-nieistotny statystycznie, #znaczące ograniczenia metodologiczne (nie przedstawiono informacji na temat metodyki badania), ***w badaniu *Salatova 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia), w badaniu *Salat 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia (IPR: 20 µg, 1 rozpylenie), w badaniu *Rutkowski 1994* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie), ##badanie nierandomizowane

Autorzy badania *Salat 1987* zaobserwowali znamienne statystycznie wpływ leków na rozszerzenie oskrzeli w każdym momencie pomiaru po zastosowaniu analizowanych interwencji. W przypadku zastosowania FEN/IPR_{aero} największy wzrost wskaźnika FEV₁ wystąpił w okresie 1-3 godz. po zainhalowaniu, natomiast w przypadku IPR: 2-4 godz. po zainhalowaniu. Autorzy badania nie podali jednak dokładnych informacji na temat wartości p.

Na podstawie danych z badania *Rutkowski 1994* można stwierdzić, że leczenie omawianym lekiem przyczynia się do większego procentowego wzrostu wskaźnika FEV₁ względem ipratropium po 2 tygodniach leczenia (14,5% vs 4,89%).

W badaniu *Salatova 1987* obliczona różnica średnich zmian wartości FEV₁ nie była istotna statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (p>0,05).

6.2.6.2. FEV₁ po podaniu acetylocholiny

W badaniu *Salatova 1987* analizowano wartość wskaźnika FEV₁ po podaniu acetylocholiny (próba prowokacyjna).

Tabela 17.
Wartość wskaźnika FEV₁ po podaniu acetylocholiny (*Salatova 1987*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Wartość początkowa: średnia** (SD [^])	Średnia zmiana w FEV ₁ [L] względem wartości wyjściowych** (SD [^])	MD*[L] (95% CI), p ^{^^}
<i>Salatova 1987</i> ***	Po podaniu acetylocholiny					
	FEV ₁	FEN/IPR _{aero}	8	2,93 (0,14)¥	2,79 (0,08)	0,05 (-0,03; 0,13), p>0,05
		IPR	8	2,92 (0,11)¥	2,74 (0,08)	
	GRADE	Niska#				

*obliczono na podstawie dostępnych danych, **dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, [^]SEM odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig* → SEM przeliczone na SD, ^{^^} podane przez autorów niniejszego raportu, ¥odnoszą się do wartości wskaźnika FEV₁ po podaniu pacjentom fenoterolu/ipratropium oraz ipratropium, #znaczące ograniczenia metodologiczne (nie przedstawiono informacji na temat metodyki badania), ***w badaniu *Salatova 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia)

Po podaniu acetylocholiny nastąpił nieznaczny spadek wartości wskaźnika FEV₁ zarówno w grupie otrzymującej fenoterol/ipratropium, jak i otrzymującej ipratropium. Niemniej jednak w analizowanych grupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych w zmniejszeniu wartości FEV₁.

Obliczona różnica średnich zmian wartości FEV₁ nie była istotna statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń a grupą otrzymującą IPR w dawce 20 µg w postaci 2 rozpyleń (p>0,05).

6.2.6.3. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) analizowano w badaniu *Rutkowski 1994*. W poniższej tabeli zestawiono procentowy wzrost wskaźnika FVC po 2 tyg. leczenia.

Tabela 18.
Średnia procentowa zmiana wartości FVC po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (*Rutkowski 1994*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana w FVC względem wartości wyjściowych	p
<i>Rutkowski 1994</i> ***	FVC po 2 tyg. leczenia	FEN/IPR _{aero}	14	5,36*	p<0,05**
		IPR	14	4,51*	p<0,05**
	GRADE		Niska#		

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, **wartość p podana przez autorów badania (względem wartości wyjściowej), #badanie nierandomizowane, ***w badaniu *Rutkowski 1994* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie)

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż po 2 tygodniach leczenia wzrost wskaźnika FVC był zbliżony pomiędzy porównywanymi grupami.

6.2.6.4. Natężony przepływ środkowowdechowy (FEF_{25-75%})

W badaniu *Rutkowski 1994* analizowano średnią procentową zmianę wartości wskaźnika FEF_{25-75%} po 2 tygodniach leczenia.

Tabela 19.
Średnia procentowa zmiana wartości FEF_{25-75%} po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (*Rutkowski 1994*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana w FEF _{25-75%} względem wartości wyjściowych	p**
<i>Rutkowski 1994</i> ***	FEF _{25-75%} po 2 tyg. leczenia	FEN/IPR _{aero}	14	26,8*	p<0,001**
		IPR	14	11,2*	p<0,05**
	GRADE		Niska#		

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, **wartość p podana przez autorów badania (względem wartości wyjściowej), #badanie nierandomizowane, ***w badaniu *Rutkowski 1994* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie)

Autorzy pracy *Rutkowski 1994* podali, iż po 2 tygodniach leczenia nastąpił większy wzrost wskaźnika spirometrycznego FEF_{25-75%} w grupie ocenianej interwencji względem komparatora, odpowiednio o 26,8% w grupie leczonej fenoterolem/ipratropium (p<0,001) oraz o 11,2% w grupie otrzymującej ipratropium (p<0,05).

6.2.6.5. Ocena nasilenia duszności

W badaniu *Rutkowski 1994* dokonano oceny nasilenia duszności w ciągu dnia oraz w nocy w 1 dniu leczenia, a następnie natężenie duszności oceniano po 7 oraz 14 dniach stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora. Wyniki przedstawiono w postaci średniej końcowej liczby punktów (wartość średnia z obserwacji tygodniowej).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane na podstawie kart samoobserwacji prowadzonych przez pacjentów.

Tabela 20.
Ocena nasilenia duszności po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia liczba punktów w 1 dniu leczenia (SD)	Średnia wartość końcowa: liczba punktów (SD), wartość p*	MD [^] {L/s} (95% CI), p [^]
Po 7 dniach leczenia						
<i>Rutkowski 1994</i> ***	Ocena nasilenia duszności w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	2,93 (0,79)	2,07 (0,70); p<0,01	-0,14 (-0,61; 0,33), p>0,05
		IPR	14	2,71 (0,69)	2,21 (0,56); p<0,05	
	Ocena nasilenia duszności w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	2,14 (0,51)	1,64 (0,61), p<0,05	0 (-0,45; 0,45), p>0,05
		IPR	14	2,07 (0,70)	1,64 (0,61), p=NS**	
Po 14 dniach leczenia						
<i>Rutkowski 1994</i> ***	Ocena nasilenia duszności w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	2,93 (0,79)	1,43 (0,62), p<0,001	-0,5 (-1,03; 0,03), p>0,05
		IPR	14	2,71 (0,69)	1,93 (0,79), p<0,01	
	Ocena nasilenia duszności w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	2,14 (0,51)	1,29 (0,45), p<0,01	-0,14 (-0,54; 0,26), p>0,05
		IPR	14	2,07 (0,70)	1,43 (0,62), p<0,05	
	GRADE		Niska#			

*Poziom istotności statystycznej po 7 i 14 dniu leczenia względem 1 dnia, **NS-nieistotny statystycznie, ^Obliczona różnica średnich końcowych, ^podane przez autorów raportu, #badanie nierandomizowane, ***badaniu Rutkowski 1994 FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie)

Leczenie FEN/IPR_{aero} nie zmniejsza w sposób istotny statystycznie nasilenia duszności w ciągu dnia i nocy, zarówno zarówno po 7 dniach, jak i 14 dniach leczenia. Obliczone różnice średnich końcowych dla porównania z grupą IPR są nieistotne statystycznie.

Autorzy badania Rutkowski 1994 podkreślili, że zarówno FEN/IPR_{aero}, jak i IPR po 2-tygodniowym okresie stosowania zmniejszały duszność istotnie statystycznie. Wynik ten był słabiej wyrażony po 7 dniach leczenia.

6.2.6.6. Ocena nasilenia kaszlu

W analizowanej próbie klinicznej (Rutkowski 1994) dokonano oceny nasilenia kaszlu w ciągu dnia oraz w nocy w 1 dniu leczenia, a następnie nasilenie kaszlu oceniano po 7 oraz 14 dniach

stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora. Wyniki przedstawiono w postaci średniej końcowej liczby punktów (wartość średnia z obserwacji tygodniowej).

Tabela 21.
Ocena nasilenia kaszlu po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia liczba punktów w 1 dniu leczenia (SD)	Średnia wartość końcowa: liczba punktów (SD), wartość p*	MD [^] [L/s] (95% CI), p ^{^^}
Po 7 dniach leczenia						
Rutkowski 1994***	Ocena nasilenia kaszlu w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	2,43 (0,62)	1,93 (0,70), p<0,05	0,29 (-0,15; 0,73), p>0,05
		IPR	14	2,29 (0,69)	1,64 (0,48), p<0,01	
	Ocena nasilenia kaszlu w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	2,07 (0,46)	1,71 (0,59), p=NS**	0,35 (-0,05; 0,75), p>0,05
		IPR	14	1,79 (0,77)	1,36 (0,48), p=NS**	
Po 14 dniach leczenia						
Rutkowski 1994***	Ocena nasilenia kaszlu w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	2,43 (0,62)	1,21 (0,41), p<0,001	-0,36 (-0,75; 0,03), p>0,05
		IPR	14	2,29 (0,69)	1,57 (0,62), p<0,01	
	Ocena nasilenia kaszlu w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	2,07 (0,46)	1,36 (0,61), p<0,001	0,15 (-0,24; 0,54), p>0,05
		IPR	14	1,79 (0,77)	1,21 (0,41), p<0,05	
	GRADE	Niska#				

*Poziom istotności statystycznej po 7 i 14 dniu leczenia względem 1 dnia, **NS-nieistotny statystycznie, ^Obliczona różnica średnich końcowych, ^^podane przez autorów raportu, #badanie nierandomizowane, ***badaniu Rutkowski 1994 FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie)

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Obliczone przez autorów niniejszej analizy różnice średnich końcowych nie osiągnęły znamienności statystycznej (p>0,05).

W badaniu Rutkowski 1994 wskazano, iż leczenie FEN/IPR_{aero} oraz IPR przyczyniało się do wyraźnego łagodzenia kaszlu już po 7 dniach od ich przyjmowania. Tendencja ta uległa wzmocnieniu w 14. dniu badania.

6.2.6.7. Ocena odkrztuszania płucocyny

W opracowaniu Rutkowski 1994 dokonano oceny odkrztuszania płucocyny w dzień oraz w nocy po 7 oraz 14 dniach leczenia.

Dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Ocena odkrztuszania płwociny po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia liczba punktów w 1 dniu leczenia (SD)	Średnia wartość końcowa: liczba punktów (SD), wartość p*	MD [^] [L/s] (95% CI), p ^{^^}
Po 7 dniach leczenia						
Rutkowski 1994***	Ocena odkrztuszania płwociny w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	1,64 (0,48)	1,57 (0,62), p=NS**	0,36 (-0,03; 0,75), p>0,05
		IPR	14	1,57 (0,49)	1,21 (0,41), p<0,05	
	Ocena odkrztuszania płwociny w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	1,5 (0,5)	1,29 (0,45), p=NS	0,08 (-0,24; 0,4), p>0,05
		IPR	14	1,29 (0,45)	1,21 (0,41), p<0,05	
Po 14 dniach leczenia						
Rutkowski 1994***	Ocena odkrztuszania płwociny w dzień	FEN/IPR _{aero}	14	1,64 (0,48)	1,21 (0,41), p<0,05	0,07 (-0,21; 0,35), p>0,05
		IPR	14	1,57 (0,49)	1,14 (0,35), p<0,05	
	Ocena odkrztuszania płwociny w nocy	FEN/IPR _{aero}	14	1,5 (0,5)	1,07 (0,26), p<0,05	0 (-0,19; 0,19), p>0,05
		IPR	14	1,29 (0,45)	1,07 (0,26), p<0,01	
	GRADE	Niska#				

*Poziom istotności statystycznej po 7 i 14 dniu leczenia względem 1 dnia, **NS-nieistotny statystycznie, ^Obliczona różnica średnich końcowych, ^^podane przez autorów raportu, #badanie nierandomizowane, ***badaniu Rutkowski 1994 FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie)

Obliczone różnice średnich końcowych dla porównania FEN/IPR_{aero} z IPR dla odkrztuszania płwociny w dzień wynoszą 0,36 (95% CI: -0,03; 0,75) po 7 dniach leczenia oraz 0,07 (95% CI: -0,21; 0,35) po 14 dniach leczenia. Natomiast obliczone różnice średnich końcowych dla odkrztuszania płwociny w nocy wynoszą 0,08 (95% CI: -0,24; 0,4) po 7 dniach leczenia oraz 0 (95% CI: -0,19; 0,19) po 14 dniach leczenia. Zatem leczenie FEN/IPR_{aero} nie prowadzi do zmniejszania odkrztuszania płwociny.

Autorzy analizowanej próby klinicznej podali informację, iż odkrztuszanie płwociny istotnie zmniejszyło się po 7 dniach leczenia jedynie u chorych otrzymujących IPR.

6.2.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

W badaniu *Salatova 1987* oraz w badaniu *Rutkowski 1994* nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych jakie wystąpiły w okresie obserwacji oraz analizę częstości akcji serca oraz ciśnienia krwi, przedstawiono w publikacji z badania *Salat 1987*.

6.2.7.1. Zdarzenia niepożądane

W pracy *Salat 1987* opisano częstość występowania bólu głowy oraz drżenia.

Tabela 23.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu głowy oraz drżenia (*Salat 1987*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	
<i>Salat 1987**</i>	Ból głowy	FEN/IPR _{aero}	28	1 (3,5)*	7,39* (0,15; 372,38)	
		IPR	28	0 (0)		
	GRADE		Niska#			
	Drżenie	FEN/IPR _{aero}	28	2 (7,1)*	7,67* (0,47; 125,76)	
		IPR	28	0 (0)		
	GRADE		Niska#			

*iloraz szans obliczony metodą Peto, #badanie nierandomizowane, **w badaniu *Salat 1987* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 1 rozpylenia (IPR: 20 µg, 1 rozpylenie), #badanie nierandomizowane

Częstość występowania bólu głowy była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (3,5% vs 0). Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 7,39 (95% CI: 0,15; 372,38) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania drżenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia drżenia metodą Peto wynosi 7,67 (95% CI: 0,47; 125,76) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

6.2.7.2. Częstość akcji serca oraz ciśnienie krwi

W badaniu *Salat 1987* podano wyłącznie informację, że analizowane leki nie miały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi. Stosowanie fenoterolu/ipratropium oraz ipratropium nie miało również znamienne statystycznego wpływu na częstość akcji serca.

6.3. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg względem ipratropium – populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

6.3.1. Włączone badania

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowaną próbę kliniczną bezpośrednio porównującą efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg zarejestrowanego pod nazwą Duovent® z ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg (Serra 1986) w leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową [9].

Szczegółową charakterystykę analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Serra 1986)

Badanie		Serra 1986
Ocena w skali Jadad		2
Podtyp wg AOTM		II A
Liczba ośrodków		1 ośrodek (Włochy)
Metodyka	typ badania	RCT, double-blind
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, losowanie interwencji dla pacjenta
	zaślepienie	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia
	hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁) • Objętość zalegająca (RV)
Analiza ITT		Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT
Utrata pacjentów z badania		nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania
Źródła finansowania		brak informacji o sponsorach badania
Publikacje do badania		Serra 1986
Komentarz		Celem badania jest ustalenie zależności efektu od dawki

W badaniu nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

6.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia pacjentów do badania *Serra 1986* przedstawiono poniżej. W analizowanym badaniu nie przedstawiono kryteriów wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 25.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Serra 1986*)

Badanie	<i>Serra 1986</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z astmą oskrzelową Pacjenci z FEV₁ po zastosowaniu 2 rozpyleń fenoterolu wynoszącym co najmniej 15% po 30 min.
Kryteria wyłączenia	Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Serra 1986* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Serra 1986*)

Parametr	<i>Serra 1986</i>
	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR
Liczba pacjentów	16*
Mężczyźni, n (%)	9 (56,25)**
Wiek w latach, średnia (SD)	52,88 (3,85)

*w przeprowadzonej analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa autorzy badania *Serra 1986* uwzględnili jedynie 9 pacjentów (u pozostałych 7 pacjentów wartości funkcji oddechowych wykazały, że efekt rozszerzający oskrzela był maksymalny na poziomie drugiej dawki, dlatego pokazał spłaszczenie na krzywej efekt-dawka w początkowych fazach, co uniemożliwiło uzyskanie potrzebnych informacji, **obliczono na podstawie dostępnych danych

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 52,88 lat, nieznacznie większy odsetek chorych biorących udział w badaniu stanowili mężczyźni (56,25%).

6.3.3. Charakterystyka interwencji

Celem pracy *Serra 1986* była ocena działania rozszerzającego oskrzela w zależności od stopniowego zwiększania dawek następujących leków: fenoterolu (100, 200, 400, 800 oraz 1600 µg), ipratropium (40, 80, 160, 320 oraz 640 µg) oraz fenoterolu/ipratropium (100 µg/40 µg, 200 µg/80 µg, 400 µg/160 µg, 800 µg/320 µg, 1600 µg/640 µg). Leczenie fenoterolem nie stanowi przedmiotu niniejszego przeglądu, dlatego też nie zostanie uwzględnione w dalszej części analizy.

W analizie uwzględnione zostaną następujące dawki fenoterolu/ipratropium: 100 µg/40 µg, 200 µg/80 µg, 400 µg/160 µg (wyższe dawki nie zostaną uwzględnione). Wynika to z faktu, iż przedstawiony w CHPL schemat dawkowania dopuszcza max. 8 rozpyleń na dobę.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 27.
Charakterystyka interwencji (Serra 1986)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
Serra 1986	FEN/IPR _{aero}	9	Preparat: Duovent® Dawki: 100 µg/40 µg 200 µg/80 µg 400 µg/160 µg 800 µg/320 µg* 1600 µg/640 µg*	Wziewnie: 1, 1, 2, 4, 8 rozpyleń za pomocą inhalatora MA (metered aerosol) Wziewnie: 1, 1, 2, 4, 8 rozpyleń za pomocą inhalatora MA (metered aerosol)	3 dni
	IPR	9	Preparat: Sch 1000® Dawki: 40 µg 80 µg 160 µg 320 µg* 640 µg*		

*nie zostaną uwzględnione w dalszej analizie

Pomiary dokonywane były rano o tej samej godzinie, przed podaniem leku, 60 min. po pierwszym rozpyleniu, 60 min. po kolejnym rozpyleniu (po 120 min. licząc od pierwszego pomiaru), 60 min. po kolejnych 2 rozpyleniach (po 180 min. licząc od pierwszego pomiaru), 60 min. po kolejnych 4 rozpyleniach (po 240 min. licząc od pierwszego pomiaru), oraz po 60 min. po kolejnych 8 rozpyleniach (po 300 min. licząc od pierwszego pomiaru), w taki sposób aby uzyskać dawki skumulowane.

Pacjenci musieli przerwać przyjmowanie innych leków na co najmniej 24 godz. przed rozpoczęciem badania, podczas których zwrócono szczególną uwagę na wystąpienie niechcianych zdarzeń niepożądanych.

6.3.4. Analizowane punkty końcowe

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w próbie klinicznej Serra 1986i sposoby oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Serra 1986)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa (FEV ₁)	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru. Punkt końcowy oceniano po 60 min., 120 min., 180 min., 240 min., 300 min. Autorzy badania Serra 1986 przedstawili wskaźnik FEV ₁ w postaci średniej zmiany oraz SEM.	MD* (95% CI), p**

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Objętość zalegająca (RV)	Objętość zalegająca (RV) to objętość gazu oddechowego, jaka pozostaje w płucach po wykonaniu maksymalnego wydechu.	Średnia arytmetyczna

*Obliczona przez autorów raportu różnica średnich końcowych, **wartość p podana przez autorów raportu

6.3.5. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

6.3.5.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

W badaniu *Serra 1986* analizowano zmianę FEV₁ w zależności od liczby zastosowanych rozpyleń. Wyniki przedstawiono w postaci średniej oraz SEM.

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Średnia zmiana wskaźnika FEV₁ w zależności od liczby zastosowanych rozpyleń (*Serra 1986*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Dawka	N	Średnia zmiana w FEV ₁ [ml/s] w zależności od liczby rozpyleń (SD [^])	MD* [ml] (95% CI), p ^{^^}
<i>Serra 1986</i>	FEV ₁	1 rozpylenie FEN/IPR _{aero}	100 µg/40 µg	9	420 (171)	251 (126,53; 375,47), p<0,05
		1 rozpylenie IPR	40 µg	9	169 (84)	
	FEV ₁	2 rozpylenia FEN/IPR _{aero}	200 µg/80 µg	9	625 (177)	355 (181,49; 528,51), p<0,05
		2 rozpylenia IPR	80 µg	9	270 (198)	
	FEV ₁	4 rozpylenia FEN/IPR _{aero}	400 µg/160 µg	9	742 (207)	354 (154,26; 553,74), p<0,05
		4 rozpylenia IPR	160 µg	9	388 (225)	
	GRADE				Średnia#	

*obliczone na podstawie dostępnych danych, **dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, [^]SEM odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig* → SEM przeliczone na SD, ^{^^} podane przez autorów niniejszego raportu, ±dawka uwzględniająca liczbę rozpyleń, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.)

Skuteczność leków rozszerzających oskrzela: FEN/IPR_{aero} oraz IPR zwiększa się wraz ze wzrostem dawki.

Obliczone różnice średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami wykazały znamienność statystyczną na korzyść FEN/IPR_{aero} (p<0,05), a zatem leczenie FEN/IPR_{aero} przyczynia do istotnego zwiększenia wartości wskaźnika FEV₁.

6.3.5.2. Objętość zalegająca (RV)

W badaniu *Serra 1986* analizowano wpływ zastosowanej terapii na objętość zalegającą (RV) w porównaniu z grupą otrzymującą ipratropium. Jednakże w badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących tego punktu końcowego.

Zastosowanie fenoterolu/ipratropium zmniejszało w oczywisty sposób objętość zalegającą (RV) jedynie po 60 min. po 1 rozpyleniu. W przypadku podania ipratropium obserwowano jedynie bardzo niewielką redukcję objętości zalegającej po 120 min. (60 min. po drugim podaniu 1 rozpylenia) oraz po 240 min. (60 min. po podaniu 4 rozpyleń).

6.3.5.3. Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności

W opracowaniu *Serra 1986* analizowano również m.in.: pojemność życiową (VC), całkowitą pojemność płuc (TLC), natężoną pojemność życiową (FVC), szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oraz natężony przepływ wydechowy (FEF).

Jednak w przypadku wymienionych powyżej punktów końcowych związanych z oceną skuteczności analizowanych leków autorzy badania *Serra 1986* nie przedstawili żadnych szczegółowych danych. Podano wyłącznie informację, iż w przypadku pozostałych parametrów obserwowano podobny trend jak w przypadku wskaźnika FEV₁.

6.3.6. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥18 lat)

W opracowaniu *Serra 1986* nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków.

6.3.6.1. Częstość akcji serca, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi

Odnotowano zmniejszenie częstości akcji serca przy początkowych pomiarach, szczególnie w przypadku terapii fenoterolem/ipratropium. W przypadku ostatnich pomiarów zaobserwowano wzrost częstości akcji serca podczas stosowania fenoterolu/ipratropium, natomiast w przypadku leczenia ipratropium nie odnotowano wzrostu częstości akcji serca.

W przypadku skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi zaobserwowano jedynie bardzo niewielkie zmiany w różnych momentach pomiaru. Autorzy badania *Serra 1986* wskazują, że jedynie w przypadku terapii fenoterolem/ipratropium udało się osiągnąć zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

6.3.6.2. Zdarzenia niepożądane

Autorzy próby klinicznej *Serra 1986* podali, że w trakcie trwania badania częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niewielka. Odnotowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: drżenie i/lub niepokój, zaburzenia rytmu serca, cefalgia, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, ból brzucha z biegunką, osłabienie, pulsowanie w nadbrzuszu oraz uderzenia gorąca. Zdarzenia niepożądane występowały z największą częstością po 2 rozpyleniach, przy czym mniejszą intensywność odnotowano przy zastosowaniu ipratropium.

Po 4 r ozpyleniach obserwowano podobne zdarzenia niepożądane pomiędzy fenoterolem/ipratropium oraz ipratropium. Natomiast po 8 rozpyleniach więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło po zastosowaniu fenoterolu/ipratropium względem ipratropium.

W trakcie trwania badania nie odnotowano istotnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz parametry układu krążenia, nawet w przypadku zastosowania maksymalnych dawek analizowanych leków (fenoterol/ipratropium w dawce 1600 µ/640 µg, ipratropium w dawce 640 µg).

Autorzy wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych koreluje z wysokością zastosowanej dawki.

6.4. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg względem ipratropium – populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat)

6.4.1. Włączone badania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg zarejestrowanego pod nazwą Duovent[®] z ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg (*Carnimeo 1986, Crimi 1986*) w zapobieganiu skurczowi oskrzeli w populacji młodzieży i dorosłych z astmą oskrzelową [11, 10].

Zestawienie cech metodyki badań włączonych do analizy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Carnimeo 1986, Crimi 1986)

Badanie		Carnimeo 1986	Crimi 1986
Ocena w skali Jadad		2	2
Podtyp wg AOTM		II A	II A
Liczba ośrodków		1 ośrodek (Włochy)	1 ośrodek (Włochy)
Metodyka	typ badania	RCT, <i>double-blind</i>	RCT, <i>double-blind</i>
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, losowanie interwencji dla pacjenta	brak opisu zastosowanej metody randomizacji
	zaślepienie	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia
	hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe		• PD ₂₀ FEV ₁	• PD ₂₀ FEV ₁
Analiza ITT		Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT
Utrata pacjentów z badania		nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania
Źródła finansowania		brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania
Publikacje do badania		Carnimeo 1986	Crimi 1986
Komentarz		Celem badania była ocena efektu ochronnego fenoterolu/ipratropium, ipratropium, placebo oraz fenoterolu na skurcz oskrzeli wywołany podaniem karbacholu	Celem badania była ocena efektu ochronnego fenoterolu/ipratropium, ipratropium, placebo oraz fenoterolu na skurcz oskrzeli wywołany podaniem histaminy

W badaniach nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

6.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Poniżej przedstawiono zestawienie szczegółowych kryteriów włączenia. W żadnym z analizowanych badań nie podano kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 31.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Carnimeo 1986, Crimi 1986)

Badanie	Carnimeo 1986	Crimi 1986
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą, wrażliwi na karbachol • Wskaźnik FEV₁ nie gorszy niż 90% przewidywanej wartości 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą oskrzelową atopową • Pacjenci z dodatnim wynikiem testu skórniego oraz testu radioalergosorpcji (RAST) • Wskaźnik FEV₁ nie mniejszy niż 20% przewidywanej normalnej wartości • Pacjenci nie przyjmujący obecnie leków antyastmatycznych

Pacjenci włączeni do badania *Crimi 1986* to pacjenci z astmą oskrzelową atopową. Autorzy niniejszego raportu uznali za zasadne uwzględnienie takiej populacji chorych ponieważ astma atopowa (inaczej zewnętrzna) stanowi podtyp astmy oskrzelowej. Astma może być bowiem sklasyfikowana jako atopowa (zewnętrzna) lub nieatopowa (wewnętrzna), w zależności od tego, czy zaostrzenie następuje w wyniku działania alergenów (atopowa), czy też nie (nieatopowa).

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Carnimeo 1986* oraz *Crimi 1986* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Carnimeo 1986, Crimi 1986)

Parametr	Carnimeo 1986	Crimi 1986
	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL
Liczba pacjentów	12	26
Mężczyźni, n (%)	4 (33,3%)*	12 (46,2%)*
Wiek w latach, średnia (zakres)	25,9 (13-50)	15-53

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Populacje pacjentów były porównywane pod względem wieku. W analizowanych pracach mniejszy odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu stanowili mężczyźni.

6.4.3. Charakterystyka interwencji

W badaniach włączonych do analizowanego porównania interwencją ocenianą był fenoterol/ipratropium podawany w dawce 100 µg/40 µg. Pacjenci z grupy komparatora otrzymywali ipratropium w dawce 40 µg. W badaniach oceniano również placebo oraz fenoterol, jednak nie stanowią one przedmiotu analizy.

Dane na temat stosowanych interwencji, zawarte w analizowanych publikacjach, wyszczególniono w tabelach poniżej.

Tabela 33.
Charakterystyka interwencji (*Carnimeo 1986, Crimi 1986*)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
<i>Carnimeo 1986</i>	FEN/IPR _{aero}	12	Preparat: Duovent® Dawka: 100 µg/40 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia	4 dni
	IPR	12	Preparat: bd Dawka: 100 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia	
<i>Crimi 1986</i>	FEN/IPR _{aero}	26	Preparat: Duovent® Dawka: 100 µg/40 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>): 2 rozpylenia	4 dni
	IPR	26	Preparat: bd Dawka: 100 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>): 2 rozpylenia	

W badaniu *Carnimeo 1986* każdy pacjent otrzymywał 4 leki podczas 4 kolejnych dni: 1 dnia analizowano odpowiedź na karbachol po podaniu placebo, w ciągu następnego dnia analizowano odpowiedź na karbachol po podaniu fenoterolu, ipratropium, a następnie fenoterolu/ipratropium. Również w badaniu *Crimi 1986* czas trwania badania wynosił 4 dni, podczas każdego dnia pacjenci otrzymywali: fenoterol/ipratropium, fenoterol, ipratropium oraz placebo. W badaniu *Crimi 1986* analizowano wpływ leków na podanie histaminy.

6.4.4. Analizowane punkty końcowe

W tabeli poniżej przedstawiono definicje i sposób oceny punktów końcowych ocenionych w badaniach włączonych do porównania oraz statystykę zastosowaną przez autorów analizy w prezentacji wyników w dostępnych publikacjach.

Tabela 34.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Carnimeo 1986, Crimi 1986*)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Badanie
Dawka leku (alergenu), przy której wskaźnik FEV ₁ zmniejsza się o 20% (PD ₂₀ FEV ₁)	PD ₂₀ FEV ₁ oznacza taką wysokość dawki karbacholu, która jest wystarczająca do wywołania objawów czyli spadku wartości FEV ₁ o 20%. Punkt końcowy oceniano po 2 godz. oraz po 5 godz. Autorzy badania <i>Carnimeo 1986</i> przedstawili wynik w postaci średniej wartości końcowej oraz SD	MD* (95% CI)	<i>Carnimeo 1986</i>
	PD ₂₀ FEV ₁ oznacza taką wysokość dawki histaminy, która jest wystarczająca do wywołania objawów czyli spadku wartości FEV ₁ o 20%. Punkt końcowy oceniano po 2 godz. oraz po 5 godz. Autorzy badania <i>Crimi 1986</i> przedstawili wynik w postaci średniej wartości końcowej	Średnia wartość końcowa	<i>Crimi 1986</i>

*obliczone przez autorów analizy

6.4.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej

6.4.5.1. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie badania włączone do rozpatrywanego porównania są randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (*Carnimeo 1986*, *Crimi 1986*). Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali Jadad włączone badania charakteryzują się niską wiarygodnością wewnętrzną (2 punkty). Wszystkie badania przeprowadzone zostały w jednym ośrodku. W żadnym z badań autorzy nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) oraz nie przedstawiono hipotezy badawczej, jak również nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych. W żadnej z włączonych publikacji nie podano informacji dotyczącej opisu zastosowanej metody randomizacji, opisu zastosowanej metody zaślepienia oraz informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji.

6.4.5.2. Heterogeniczność kliniczna

Zidentyfikowane prace różnią się kryteriami włączenia. Do badania *Carnimeo 1986* włączano pacjentów z astmą, wrażliwych na karbachol. Natomiast w badaniu *Crimi 1986* uwzględniono pacjentów z atopową astmą oskrzelową. W żadnym z badań autorzy nie przedstawili kryteriów wykluczenia z badania. Do badań włączano pacjentów w podobnym wieku: w badaniu *Carnimeo 1986* zakres wieku wynosił 13-50 lat, w badaniu *Crimi 1986*: 15-53 lat.

Czas trwania badania w obu pracach wynosił 4 dni. W analizowanych badaniach liczebność próby wahała się od 12 osób (badanie *Carnimeo 1986*) do 25 pacjentów (badanie *Crimi 1986*).

W zakresie zastosowanych interwencji leczniczych – nie występowały różnice w zastosowanej liczbie rozpyleń. W analizowanych badaniach FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 40 µg, 2 rozpylenia).

Rozpatrując oceniane punkty końcowe można stwierdzić, iż w dwóch włączonych badaniach analizowano PD₂₀ FEV₁ – jednak z zastosowaniem różnego alergenu wywołującego skurcz oskrzeli. Ponadto zastosowano różny sposób przedstawienia wyników.

Wnioski

Podsumowując, wnioski z analizy heterogeniczności metodologicznej nie wskazują na istnienie znaczącej heterogeniczności, która stanowiłaby podstawę do zaniechania kumulacji ilościowej zebranych wyników. Jednakże przeprowadzenie metaanalizy nie jest możliwe ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną, a przede wszystkim z uwagą odmiennie definiowany punkt końcowy oraz brak szczegółowych danych liczbowych w badaniu *Crimi 1986*.

6.4.6. Skuteczność kliniczna (populacja młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 13 lat)

6.4.6.1. PD₂₀ FEV₁

W badaniu *Carnimeo 1986* analizowano wysokość dawki karbacholu, która jest niezbędna do uzyskania spadku wartości FEV₁ o 20%. Autorzy dokonali oceny tego punktu końcowego po 2 godz. oraz po 5 godz.

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego PD₂₀ FEV₁ przedstawiono w poniższej tabeli (badanie *Carnimeo 1986*).

Tabela 35.
Różnica średnich końcowych – PD₂₀ FEV₁ (*Carnimeo 1986*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa PD ₂₀ FEV ₁ [μg] (SD)	MD ± [μg] (95% CI), p [^]
<i>Carnimeo 1986</i> [*]	PD FEV ₁ - 2godz	FEN/IPR _{aero}	12	1876,5 (1103,5)	660,7 (-163,15; 1484,55), p>0,05
		IPR	12	1215,8 (950)	
	PD FEV ₁ -5 godz	FEN/IPR _{aero}	12	286,7 (181,2)	-8,7 (-225,19; 207,79), p>0,05
		IPR	12	295,4 (337)	
GRADE			Średnia#		

±obliczono na podstawie dostępnych danych (różnica średnich końcowych), [^]podane przez autorów niniejszego raportu, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), ^{*}w badaniu *Carnimeo 1986* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 μg/40 μg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 40 μg, 2 rozpylenia)

Obliczone przez autorów analizy różnice średnich końcowych dla omawianego punktu końcowego wynoszą 660,7 (-163,15; 1484,55) po 2 godz. oraz -8,7 (-225,19; 207,79) po 5 godz. Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie. W przypadku porównania FEN/IPR_{aero} z IPR po 2 godz. wnioskowanie stoi w sprzeczności z konkluzjami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Carnimeo 1986*, którzy dysponując dokładnymi danymi wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero} (p<0,05).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące analizy wskaźnika PD₂₀ FEV₁ pochodzące z badania *Crimi 1986*. W badaniu *Crimi 1986* dawka histaminy wywołująca skurcz oskrzeli była oceniana po 2 godz. (16 pacjentów) oraz po 5 godz. (10 pacjentów).

Tabela 36.
Średnia wartość końcowa – PD₂₀ FEV₁ (*Crimi 1986*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa PD ₂₀ FEV ₁ [mg]*	p [^]
<i>Crimi 1986</i> ^{**}	PD FEV ₁ - 2godz	FEN/IPR _{aero}	16	0,74	p<0,01
		IPR	16	0,18	

	PD FEV ₁₋₅ godz	FEN/IPR _{aero}	10	0,19	NS
		IPR	10	0,16	
GRADE		Średnia#			

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, **w badaniu *Crimi 1986* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 40 µg, 2 rozpylenia), ^podane przez autorów badania *Crimi 1986*, NS-nieistotny statystycznie, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.)

Wyniki z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Crimi 1986* wskazują, iż różnica średnich końcowych pomiędzy FEN/IPR_{aero} a IPR jest istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji ($p < 0,01$) po 2 godz. po podaniu leków. W przypadku FEN/IPR_{aero} potrzebne jest aż 0,74 mg histaminy aby osiągnąć spadek FEV₁ o 20%. Natomiast przy zastosowaniu IPR wystarczy jedynie 0,18 mg histaminy żeby uzyskać obniżenie wskaźnika FEV₁ o 20%.

W przypadku porównania po 5 godz. autorzy analizy nie uzyskali istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi interwencjami.

6.4.7. Profil bezpieczeństwa (populacja młodzieży i dorosłych w wieku ≥13 lat)

W badaniu *Carnimeo 1986* oraz w badaniu *Crimi 1986* nie uwzględniona została ocena bezpieczeństwa.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FEN/IPR_{AERO} BERODUAL N[®] W LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [4] w odniesieniu do wskazania POChP zdecydowano o wyborze ipratropium (IPR) jako komparatora do porównania z interwencją wnioskowaną; szczegółowe uzasadnienie wyboru tych komparatorów znajduje się w APD rozdział 6.2.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania kliniczne (RCT) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem wybranego refundowanego komparatora – ipratropium u pacjentów z POChP.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania kliniczne (RCT) dotyczące stosowania ocenianej interwencji FEN/IPR_{aero} w leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP:

1. Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Solari 1981* oraz badanie *Charoenpan 1991*
2. Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka zarejestrowana w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Pertalgia 1983* oraz badanie *Huhti 1986*.

Autorzy raportu uznali bowiem za zasadne uwzględnienie badań, w których oceniana interwencja była podawana w wyższej dawce ze względu na schemat dawkowania przedstawiony w CHPL. W CHPL dla leku Berodual N[®] w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli zatem założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń. Analogicznie postępowano w przypadku wybranego komparatora (ipratropium). Uwzględniono badania kliniczne, w których dawka była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Atrovent N[®] (20 µg) oraz uwzględniono badania, w których dawka wynosiła 40 µg.

Należy podkreślić, że jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 µg fenoterolu oraz 21 µg ipratropium jednowodnego (co odpowiada 20 µg ipratropium bezwodnego).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona oddzielnie dla badań, w których dawka inhalacyjna FEN/IPR_{aero} wynosiła: 50 µg/20 µg oraz oddzielnie dla badań, w których dawka inhalacyjna FEN/IPR_{aero} wynosiła 100 µg/40 µg.

W analizowanych badaniach dawkowanie przedstawiono w następujących jednostkach: µg (mikrogram) lub mg (miligram). W celu zachowania spójności autorzy niniejszej analizy posługiwali

się będą jednostką: µg (mikrogram). Należy podkreślić, iż jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 µg fenoterolu oraz 21 µg ipratropium jednowodnego (20 µg ipratropium bezwodnego) co tym samym odpowiada 0,05 mg fenoterolu oraz 0,02 mg ipratropium.

7.1. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w zarejestrowanej dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg względem ipratropium – populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

7.1.1. Włączone badania

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne (podtyp IIA), w których porównano efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg z ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg (*Solari 1981, Charoenpan 1990*) w leczeniu rozszerzającym oskrzela w populacji dorosłych pacjentów z POChP [1, 2].

W poniższej tabeli przedstawiona została metodyka włączonych do analizy badań.

Tabela 37.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Solari 1981, Charoenpan 1990)

Badanie	Solari 1981	Charoenpan 1990
Ocena w skali Jadad	3	2
Podtyp wg AOTM	II A	II A
Liczba ośrodków	w publikacji nie przedstawiono informacji na temat liczby ośrodków	w publikacji nie przedstawiono informacji na temat liczby ośrodków
Metodyka	typ badania	RCT, <i>double-blind</i> , <i>cross-over</i>
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, leczenie w sekwencji
	zaślepienie	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia, zaślepienie w stosunku do pacjentów i badaczy
	hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁) Natężona pojemność życiowa (FVC) Maksymalny przepływ środkowowydechowy (MMEF_{25-75%}) 	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁) Natężona pojemność życiowa (FVC)
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT
Utrata pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania
Źródła finansowania	brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania
Publikacje do badania	Solari 1981	Charoenpan 1990
Komentarz	brak	brak

Autorzy próby klinicznej Charoenpan 1990 nie przedstawili szczegółowych informacji na temat dwaki inhalacyjnej ocenianej interwencji. W związku z powyższym autorzy niniejszego opracowania przyjęli, iż w próbie klinicznej Charoenpan 1990 fenoterol/ipratropium podawany jest w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) wdawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg w dwóch rozpyleniach.

W badaniach nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia pacjentów w badaniach *Solari 1981* oraz *Charoenpan 1990* oraz kryteria wykluczenia pacjentów w próbie klinicznej *Solari 1981*. W publikacji z badania *Charoenpan 1990* nie przedstawiono kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 38.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Solari 1981*, *Charoenpan 1990*)

Badanie	<i>Solari 1981</i>	<i>Charoenpan 1990</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci hospitalizowani z stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie pogorszoną przez jakiegokolwiek inne warunki, w szczególności przez infekcje • Wskaźnik FEV₁ < 70%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc • Historia palenia tytoniu > 10 paczko-lat (14 pacjentów zaprzestało palenia, 2 pacjentów paliło okazjonalnie) • Duszność i/lub przewlekły kaszel przez co najmniej 3 lata • Brak występowania poważnych chorób układu krążenia, wątroby lub nerek • Pacjenci wykazujący poprawę w badaniach czynności płuc poniżej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji z salbutamolu lub terbutaliny w dawce 200 µg
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 12 godzin poprzedzających badanie • Przedział większy niż 72 godziny pomiędzy dwoma następującymi po sobie badaniami • Różnice w wyjściowych wartościach wskaźnika FEV ±15% pomiędzy dwoma badaniami • Zmiany w leczeniu systemowym podawanym pacjentowi pomiędzy początkiem i końcem badania 	Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań *Solari 1981* oraz *Charoenpan 1990* została przedstawiona w poniższej tabeli.

Do próby klinicznej *Solari 1981* włączono 27 pacjentów, którzy następnie przeszli wstępne badanie odwracalności obturacji przy zastosowaniu salbutamolu (Ventolin® Glaxo) podanego w postaci dwóch rozpyleń za pomocą inhalatora MDI w celu określenia stopnia odwracalności przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. U 13 pacjentów wynik testu odwracalności obturacji oskrzeli był dodatni (*responders*: wzrost FEV₁ o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowej). U pozostałych 14 chorych nie uzyskano odwracalności obturacji po wziewaniu salbutamolu (*non-responders*: wzrost FEV₁ o mniej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowej). Autorzy próby klinicznej *Solari 2013* przeprowadzili dalsze analizy dzieląc chorych na dwie grupy: grupę I (*responders*) stanowili chorzy, u których próba rozkurczowa była dodatnia, a grupę II (*non-responders*) stanowili chorzy z ujemną próbą rozkurczową.

Tabela 39.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (*Solari 1981, Charoenpan 1990*)

Parametr	<i>Solari 1981</i>		<i>Charoenpan 1990</i>
	<i>Responders</i> FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR	<i>Non-responders</i> FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL
Liczba pacjentów	13	14	16
Mężczyźni, n (%)	11 (84,6)*	12 (85,7)*	14 (87,5)*
Wiek, średnia w latach (SEM)	53 (3)	64 (2)	66,19 (7,64); 53-75**
Wzrost, średnia w cm (SEM)	168 (2)	168 (2)	bd
Waga, średnia w kg (SEM)	69 (5)	68 (4)	bd

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **zakres

Średnia wieku pacjentów we włączonych badaniach wynosiła ponad 60 lat, za wyjątkiem grupy *responders* w badaniu *Solari 1981*, gdzie włączono pacjentów młodszych (średnia wieku: 53 lata). W pracach *Solari 1981* oraz *Charoenpan 1990* zdecydowanie większy odsetek pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni.

7.1.3. Charakterystyka interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach (*Solari 1981, Charoenpan 1990*) pacjenci otrzymywali następujące interwencje: fenoterol/ipratropium podawane w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}), ipratropium (IPR) oraz fenoterol (FEN) w schemacie *cross-over*. Dodatkowo w próbie *Charoenpan 1990* uwzględniona została grupa z placebo. Jednakże grupa placebo oraz grupa fenoterolu nie stanowią przedmiotu analizy głównej niniejszego przeglądu (porównanie z placebo w badaniu *Charoenpan 1990* nie zostało uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa ze względu na brak oceny punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 40.
Charakterystyka interwencji (*Solari 1981, Charoenpan 1990*)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
<i>Solari 1981</i>	FEN/IPR _{aero}	27	Preparat: IK 6® Dawka: 50 µg/20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 2 rozpylenia z jednodominutową przerwą pomiędzy rozpyleniami	3 dni
	IPR	27	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 2 rozpylenia z jednodominutową przerwą pomiędzy rozpyleniami	

Charoenpan 1990	FEN/IPR_{aero}	16	Preparat: Berodual® Dawka: 50 µg/20 µg**	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia**	4 dni
	IPR	16	Preparat: Atrovent® Dawka: 20 µg**	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia**	

*"Robocza nazwa" produktu leczniczego Berodual N®, **przyjęte przez autorów niniejszej analizy

Należy podkreślić, że autorzy badania *Charoenpan 1990* nie przedstawili szczegółowych danych odnośnie liczby zastosowanych rozpyleń. Podana została wyłącznie informacja, iż zastosowane w badaniu dawki dla fenoterolu/ipratropium (Berodual®) oraz ipratropium (Atrovent®) wynoszą odpowiednio: 100 µg/40 µg oraz 40 µg. Mając na uwadze, iż w pozostałych badaniach dawka inhalacyjna fenoterolu/ipratropium wynosi 50 µg/20 µg autorzy niniejszej analizy założyli, że w związku z brakiem dokładnej informacji o liczbie zastosowanych rozpyleń w badaniu *Charoenpan 1990* fenoterol/ipratropium podawany jest w dawce inhalacyjnej tożsamej z dawką inhalacyjną stosowaną w pozostałych badaniach, czyli wynosi 50 µg/20 µg oraz podawany jest w postaci dwóch rozpyleń. Analogiczne założenia zostały przyjęte dla komparatora (ipratropium).

W badaniu *Solari 1981* zabronione było przyjmowanie jakiegokolwiek leczenia oraz palenie na 12 godz. przed rozpoczęciem badania. Uczestnicy badania *Charoenpan 1990* przerywali leczenie przy zastosowaniu agonistów receptorów β oraz teofiliny 8 godz. wcześniej przed rozpoczęciem badania oraz 12 godz. wcześniej w przypadku teofiliny o powolnym uwalnianiu.

7.1.4. Analizowane punkty końcowe

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo opis analizowanych punktów końcowych, wraz z podaniem ich definicji, miary efektu oraz nazwy badania, w którym dany punkt końcowy oceniano.

Tabela 41.
Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (*Solari 1981, Charoenpan 1990*)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Badanie
Natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa (FEV₁)	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru. W badaniu <i>Solari 1981</i> wskaźnik FEV ₁ analizowano po 15, 30 oraz 60 min. po zastosowaniu leków W badaniu <i>Charoenpan 1990</i> wskaźnik FEV ₁ analizowano 5 min. po dawce, 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 1., 2., 3., 4. 5. oraz 6 godz. po dawce.	Badanie <i>Solari 1981</i> : MD* (95% CI), p** Badanie <i>Charoenpan 1990</i> : średnia zmiana	<i>Solari 1981</i> <i>Charoenpan 1990</i>
Natężona pojemność życiowa	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁) to	Badanie <i>Solari 1981</i> : MD* (95% CI), p** Badanie <i>Charoenpan 1990</i> :	<i>Solari 1981</i> <i>Charoenpan 1990</i>

<p>(FVC)</p>	<p>objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru. W badaniu <i>Solari 1981</i> wskaźnik FVC analizowano po 15, 30 oraz 60 min. po zastosowaniu leków W badaniu <i>Charoenpan 1991</i> wskaźnik FVC analizowano 5 min. po dawce, 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 1., 2., 3., 4. 5. oraz 6 godz. po dawce.</p>	<p>średnia zmiana</p>	
<p>Maksymalny przepływ środkowowydechowy (MMEF_{25-75%})</p>	<p>MMEF_{25-75%} oznacza średni maksymalny przepływ wydechowy zmierzony między 75% a 25% FVC. Wskaźnik MMEF_{25-75%} analizowano 5 min. po dawce, 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 1., 2., 3., 4. 5. oraz 6 godz. po dawce.</p>	<p>MD* (95% CI), p**</p>	<p><i>Solari 1981</i></p>

*Obliczona przez autorów raportu różnica średnich końcowych, **wartość p podana przez autorów raportu

7.1.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań

7.1.5.1. Heterogeniczność metodologiczna

Badania włączone do rozpatrywanego porównania są randomizowanymi badaniami klinicznymi przeprowadzonymi w schemacie grup naprzemiennych (typu *cross-over*), w których zastosowano technikę podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali Jadad włączone badania charakteryzują się średnią (*Solari 1981*) i niską (*Charoenpan 1990*) wiarygodnością wewnętrzną. W badaniach nie przedstawiono hipotezy badawczej.

Tylko w jednej pracy *Solari 1981* podano informacje dotyczącą zastosowanej metody zaślepienia. W żadnej z włączonych publikacji nie podano informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji oraz utajnienia kodu randomizacji. W badaniach nie przedstawiono informacji na temat liczby ośrodków. W obu pracach nie podano w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.).

7.1.5.2. Heterogeniczność kliniczna

Do każdego z badań włączono pacjentów ze stabilną postacią POChP. Do badania *Charoenpan 1990* zostali włączeni pacjenci wykazujący poprawę w badaniach czynności płuc poniżej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji z salbutamolu lub terbutaliny w dawce 200 µg. Natomiast uczestnicy badania *Solari 1981* przeszli wstępne badanie odwracalności obturacji przy zastosowaniu salbutamolu. Autorzy próby klinicznej *Solari 2013* przeprowadzili dalsze analizy dzieląc chorych na dwie grupy: grupę I (*responders*) stanowili chorzy, u których próba rozkurczowa była dodatnia, a grupę II (*non-responders*) stanowili chorzy z ujemną próbą rozkurczową.

W analizowanych badaniach liczebność próby wahała się od 16 pacjentów (badanie Charoenpan 1990) do 27 pacjentów (badanie Solari 1981).

Czas trwania badania pomiędzy analizowanymi badaniami był zbliżony i wynosił 3 dni w badaniu Solari 1981 oraz 4 dni w badaniu Charoenpan 1990. Zdecydowanie większy odsetek pacjentów w dwóch badaniach stanowili mężczyźni (ok. 85%).

W zakresie zastosowanych interwencji leczniczych – nie występowały różnice w zastosowanej liczbie rozpyleń. W analizowanych badaniach FEN_{aero}/IPR podawany był w dawce 50 µg/20 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 20 µg, 2 rozpylenia).

Rozpatrując oceniane punkty końcowe można stwierdzić, iż we włączonych badaniach analizowano wartość wskaźnika FEV₁ oraz FVC. Jednak w przypadku badania Solari 1981 wartość tych parametrów została przedstawiona w postaci różnicy średnich zmian, natomiast w badaniu Charoenpan 1990 w postaci średniej zmiany. Brak szczegółowych danych (SD) w badaniu Charoenpan 1990 uniemożliwia dokonanie dalszych obliczeń statystycznych, i w związku z tym nie jest możliwe przeprowadzenie metaanalizy w ocenie skuteczności.

7.1.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

7.1.6.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

W dwóch włączonych do niniejszego przeglądu badaniach (Solari 1981, Charoenpan 1990) dokonano oceny wartości wskaźnika FEV₁.

W próbie klinicznej Solari 1981 analiza parametru FEV₁ została przeprowadzona w grupie chorych, u których próba rozkurczowa była dodatnia oraz w grupie chorych z ujemną próbą rozkurczową. Przedstawiono również dane dla populacji ogółem.

Wyniki oceny skuteczności badania Solari 1981 w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrach: FEV₁ 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 60 min. po dawce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Różnice średnich zmian: FEV₁ 15 min. po dawce, FEV₁ 30 min. po dawce oraz FEV₁ 60 min. po dawce (Solari 1981)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SD)	Średnia procentowa zmiana w FEV ₁ względem wartości wyjściowych (SD)	MD± [L/s] (95% CI), p [^]
<i>Responders (Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)</i>						
Solari 1981*	FEV ₁₋₁₅ min	FEN/IPR _{aero}	13	1,30 (0,69)±	34,3 (25,2)±	8,2 (-7,5; 23,9), p>0,05
		IPR	13	1,31 (0,69)±	26,1 (14,4)±	
	FEV ₁₋₃₀ min	FEN/IPR _{aero}	13	1,30 (0,69)±	44,1 (34,3)±	11,76 (-8,52; 31,92), p>0,05
		IPR	13	1,31 (0,69)±	32,4 (14,4)±	

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SD)	Średnia procentowa zmiana w FEV ₁ względem wartości wyjściowych (SD)	MD± [L/s] (95% CI), p [^]	
	FEV ₁₋₆₀ min	FEN/IPR _{aero}	13	1,30 (0,69)±	58,7 (50,8)±	20,8 (-8,92; 50,52), p>0,05	
		IPR	13	1,31 (0,69)±	37,9 (20,2)±		
	GRADE		Niska#				
	Non-responders (Pacjenci z negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)						
	FEV ₁₋₁₅ min	FEN/IPR _{aero}	14	1,39 (0,52)±	17,7 (13,5)±	5,1 (-3,99; 14,19), p>0,05	
		IPR	14	1,44 (0,52)±	12,6 (10,9)±		
	FEV ₁₋₃₀ min	FEN/IPR _{aero}	14	1,39 (0,52)±	24,6 (11,9)±	7,3 (-1,15; 15,75), p>0,05	
		IPR	14	1,44 (0,52)±	17,3 (10,9)±		
	FEV ₁₋₆₀ min	FEN/IPR _{aero}	14	1,39 (0,52)±	26,3 (11,2)±	5,7 (-2,2; 13,6), p>0,05	
		IPR	14	1,44 (0,52)±	20,6 (10,1)±		
	GRADE		Niska#				
	Populacja ogółem						
	FEV ₁₋₁₅ min	FEN/IPR _{aero}	27	bd	25,7	p<0,04*	
		IPR	27	bd	19,1		
FEV ₁₋₃₀ min	FEN/IPR _{aero}	27	bd	34,0	p<0,02*		
	IPR	27	bd	24,5			
FEV ₁₋₆₀ min	FEN/IPR _{aero}	27	bd	41,9	p<0,008*		
	IPR	27	bd	28,9			
GRADE		Średnia##					

*w badaniu Solari 1981 pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg, ±obliczono na podstawie dostępnych danych, #wyniki dla subpopulacji pacjentów, ##autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), ^podane przez autorów niniejszego raportu

Zarówno w grupie pacjentów z dodatnią próbą rozkurczową, jak i w grupie pacjentów z ujemną próbą rozkurczową, leczenie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg w porównaniu z grupą kontrolną nie prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia wskaźnika FEV₁. Obliczone różnice średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami w FEV₁ po 15, 30 oraz 60 min. są nieistotne statystycznie (p>0,05).

W populacji ogółem, analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania, wykazała, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero}, zarówno po 15 min. (p<0,04), 30 min. (p<0,02), jak i 60 min. (p<0,008) po zastosowaniu leków.

Można ponadto zobserwować, iż w grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli, wystąpił większy wzrost wartości FEV₁.

Wyniki oceny skuteczności badania Charoenpan 1990 w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), wyrażone jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych w parametrach: FEV₁ 5 min. po dawce, 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 1.,

2., 3., 4. 5. oraz 6 godz. po dawce zestawiono w poniższej tabeli. Przedstawienie danych w postaci wykresu uniemożliwiło dokonanie dalszych obliczeń statystycznych (brak SD).

Tabela 43.
Średnia zmiana w FEV₁ po 5 min., 15 min., 30 min, 1., 2., 3., 4., 5., oraz 6 godz. po podaniu leków (Charoenpan 1990)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SEM)	Średnia procentowa zmiana w FEV ₁ względem wartości wyjściowych [L]	Poziom istotności p ^{^^}
Charoenpan 1990*	FEV _{1-5 min}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	17,6 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	15,7 [^]	
	FEV _{1-15 min}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	25,7 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	19,5 [^]	
	FEV _{1-30 min}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	27,3 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	22,5 [^]	
	FEV _{1-1 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	29,3 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	25,8 [^]	
	FEV _{1-2 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	31,3 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	24,6 [^]	
	FEV _{1-3 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	37,2 [^]	NS
		IPR	16	0,70 (0,08)	26,5 [^]	
	FEV _{1-4 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	34,8 [^]	p<0,05
		IPR	16	0,70 (0,08)	25,9 [^]	
	FEV _{1-5 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	33,8 [^]	p<0,01
		IPR	16	0,70 (0,08)	17,6 [^]	
	FEV _{1-6 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	0,65 (0,10)	25,3 [^]	p<0,01
		IPR	16	0,70 (0,08)	16,4 [^]	
GRADE			Średnia#			

*w badaniu Charoenpan 1990 pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg, [^]dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig, ^{^^}podane przez autorów badania, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), NS-nieistotny statystycznie

Przeprowadzona przez autorów próby klinicznej Charoenpan 1990 analiza statystyczna wykazała, iż różnica w zmianie wartości wskaźnika FEV₁ jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy leczonej IPR po 4 godz. (p<0,05), 5 godz. (p<0,01) oraz po 6 godz. (p<0,01).

7.1.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Analiza parametru FVC została przeprowadzona w dwóch analizowanych pracach.

W próbie klinicznej Solari 1981 analiza parametru FVC została przeprowadzona w grupie chorych, u których próba rozkurczowa była dodatnia oraz w grupie chorych z ujemną próbą rozkurczową.

Wyniki oceny skuteczności badania *Solari 1981* w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrach: FVC 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 60 min. po dawce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Różnice średnich zmian: FVC 15 min. po dawce, FVC 30 min. po dawce oraz FVC 60 min. po dawce (*Solari 1981*)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SD)	Średnia procentowa zmiana w FVC względem wartości wyjściowych (SD)	MD ± [LI] (95% CI), p [^]	
<i>Solari 1981</i> *	Responders (Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)						
	FVC _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	13	2,67 (1,08)±	33,8 (25,2)±	6,4 (-13,68; 26,48), p>0,05	
		IPR	13	2,67 (1,01)±	27,4 (27,0)±		
	FVC _{30 min}	FEN/IPR _{aero}	13	2,67 (1,08)±	38,2 (29,9)±	4,8 (-17,1; 26,7), p>0,05	
		IPR	13	2,67 (1,01)±	33,4 (27,0)±		
	FVC _{60 min}	FEN/IPR _{aero}	13	2,67 (1,08)±	45,0 (31,0)±	6,8 (-16,61; 30,21), p>0,05	
		IPR	13	2,67 (1,01)±	38,2 (29,9)±		
	GRADE			Niska#			
	Non-responders (Pacjenci z negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)						
	FVC _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	14	2,73 (0,7)±	12,5 (8,6)±	-0,8 (-6,92; 5,32), p>0,05	
		IPR	14	2,74 (0,7)±	13,3 (7,9)±		
	FVC _{30 min}	FEN/IPR _{aero}	14	2,73 (0,7)±	16,1 (7,9)±	0 (-7,18; 7,18), p>0,05	
		IPR	14	2,74 (0,7)±	16,1 (11,2)±		
	FVC _{60 min}	FEN/IPR _{aero}	14	2,73 (0,7)±	18,6 (11,2)±	0,2 (-8,67; 9,07), p>0,05	
IPR		14	2,74 (0,7)±	18,4 (12,7)±			
GRADE			Niska#				

*w badaniu *Solari 1981* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg, ±obliczono na podstawie dostępnych danych, #wyniki dla subpopulacji pacjentów, ^podane przez autorów niniejszego raportu

Obliczone różnice średnich zmian dla wartości FVC mierzonej 15 min., 30 min. oraz 60 min. po dawce nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (FEN/IPR_{aero} vs IPR) w dwóch analizowanych grupach pacjentów (pacjenci z dodatnią oraz ujemną próbą rozkurczową). Można jednak obserwować, iż w grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli, wystąpił większy wzrost FVC.

Wyniki oceny skuteczności badania *Charoenpan 1990* w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażone jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych w parametrach: FVC 5 min. po dawce, 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 1., 2., 3., 4. 5. oraz 6 godz. po dawce zestawiono w poniższej tabeli. Przedstawienie danych w postaci wykresu uniemożliwiło dokonanie dalszych obliczeń statystycznych (brak SD).

Tabela 45.
Średnia zmiana w FVC po 5 min., 15 min., 30 min, 1., 2., 3., 4., 5., oraz 6 godz. po podaniu leków (Charoenpan 1990)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SEM)	Średnia procentowa zmiana w FVC względem wartości wyjściowych	Poziom istotności p ^{^^}	
Charoenpan 1990*	FVC _{5 min}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	10,1**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	13,4**		
	FVC _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	17,5**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	18,6**		
	FVC _{30 min}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	19,8**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	21,2**		
	FVC _{1 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	19,8**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	21,1**		
	FVC _{2 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	19,5**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	22,8**		
	FVC _{3 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	24,4**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	23,1**		
	FVC _{4 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	25,9**	NS	
		IPR	16	1,84 (0,11)	17,6**		
	FVC _{5 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	26,1**	p<0,05	
		IPR	16	1,84 (0,11)	15,7**		
	FVC _{6 godz}	FEN/IPR _{aero}	16	1,79 (0,13)	19,8**	p<0,05	
		IPR	16	1,84 (0,11)	12,1**		
	GRADE			Średnia#			

*w badaniu Charoenpan 1990 pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg, **dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), NS-nieistotny statystycznie, ^^podane przez autorów badania

Przeprowadzona przez autorów próby klinicznej Charoenpan 1990 analiza statystyczna wykazała, iż różnica w zmianie wartości wskaźnika FVC jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy leczonej IPR po 5 godz. (p<0,05) oraz po 6 godz. (p<0,05) po podaniu analizowanych leków.

7.1.6.3. Maksymalny przepływ środkowowydechowy (MMEF_{25-75%})

W pracy Solari 1981 oceniano wartość parametru MMEF_{25-75%} w dwóch subpopulacjach pacjentów.

Wyniki w zakresie maksymalnego przepływu środkowo wydechowego (MMEF_{25-75%}) wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrach: MMEF_{25-75%} 15 min. po dawce, 30 min. po dawce oraz 60 min. po dawce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Różnice średnich zmian: MMEF_{25-75%} 15 min. po dawce, MMEF_{25-75%} 30 min. po dawce oraz MMEF_{25-75%} 60 min. po dawce (Solari 1981)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa: średnia (SD)	Średnia procentowa zmiana w MMEF _{25-75%} względem wartości wyjściowych (SD)	MD ± [L/s] {95% CI}, p [^]
Solari 1981*	Responders (Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)					
	MMEF _{25-75%} -15 min	FEN/IPR _{aero}	13	0,65 (0,5)±	34,4 (37,5)±	15,3 (-4,88; 35,48), p>0,05
		IPR	13	0,67 (0,5)±	19,1 (10,2)±	
	MMEF _{25-75%} -30 min	FEN/IPR _{aero}	13	0,65 (0,5)±	54,6 (67,8)±	29,6 (-9,93; 69,13), p>0,05
		IPR	13	0,67 (0,5)±	25,0 (26,3)±	
	MMEF _{25-75%} -60 min	FEN/IPR _{aero}	13	0,65 (0,5)±	62,0 (81,1)±	29,7 (-19,38; 78,78), p>0,05
		IPR	13	0,67 (0,5)±	32,3 (39,7)±	
	GRADE		Niska#			
	Non-responders (Pacjenci z negatywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli)					
	MMEF _{25-75%} -15 min	FEN/IPR _{aero}	14	0,72 (0,4)±	13,7 (26,6)±	6,7 (-12,31; 25,71), p>0,05
		IPR	14	0,70 (0,4)±	7,0 (24,7)±	
	MMEF _{25-75%} -30 min	FEN/IPR _{aero}	14	0,72 (0,4)±	19,2 (28,4)±	5,4 (-16,2; 27,0), p>0,05
		IPR	14	0,70 (0,4)±	13,8 (29,9)±	
	MMEF _{25-75%} -60 min	FEN/IPR _{aero}	14	0,72 (0,4)±	25,2 (26,9)±	7,0 (-13,64; 27,64), p>0,05
IPR		14	0,70 (0,4)±	18,2 (28,8)±		
GRADE		Niska#				

*w badaniu Solari 1981 pacjenci leczenia ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 20 µg, ^dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig, ±obliczono na podstawie dostępnych danych, #wyniki dla subpopulacji pacjentów, ^podane przez autorów niniejszego raportu

Obliczone różnice średnich zmian dla wartości MMEF_{25-75%} mierzonej 15 min., 30 min. oraz 60 min. po dawce nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (FEN/IPR_{aero} vs IPR) w analizowanych pacjentów subpopulacjach. W grupie pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli, wystąpił większy wzrost parametru MMEF_{25-75%} w porównaniu do pacjentów z ujemną próbą rozkurczową.

7.1.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

W próbie klinicznej Charoenpan 1990 autorzy wskazali jedynie na brak występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji z badania Solari 1981 w trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

7.1.7.1. Częstość akcji serca

W badaniu *Solari 1981* średnia częstość serca przed podaniem ocenianych leków wynosiła od 80 do 88 uderzeń na minutę. Po podaniu leków średnia zmiana częstości akcji serca w badanej populacji nie przekroczyła 6 bpm i nie osiągnęła istotności statystycznej.

7.2. Analiza efektywności klinicznej fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{AERO}) w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg względem ipratropium w leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP - populacja dorosłych w wieku ≥18 lat

7.2.1. Włączone badania

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne (podtyp IIA), w których porównano efektywność kliniczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w wyższej, niż rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N[®], dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg (*Petraglia 1983*, *Huhti 1986*)[4, 3]. Do badania *Petraglia 1983* oraz badania *Huhti 1986* włączono pacjentów z POChP. Autorzy badania *Huhti 1986* przy określeniu jednostki chorobowej posłużyli się sformułowaniem: *chronic airflow obstruction*. Na podstawie dostępnych materiałów autorzy niniejszej analizy uznali przedstawione w badaniu *Huhti 1986* określenie za odpowiadające POChP¹.

W badaniu *Huhti 1986* analizowana była również populacja pacjentów z astmą jednak nie została ona uwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na brak odpowiedniego komparatora (porównanie fenoterol/ipratropium vs fenoterol).

W poniższej tabeli przedstawiona została metodyka włączonych do analizy badań.

¹Thurlbeck WM., Aspects of chronic airflow obstruction. Chest. 1977 Sep;72(3):341-9.

Tabela 47.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Petraglia 1983, Huhti 1986)

Badanie	Petraglia 1983	Huhti 1986	
Ocena w skali Jadad	2	4	
Podtyp wg AOTM	II A	II A	
Liczba ośrodków	w publikacji nie przedstawiono informacji na temat liczby ośrodków	1 ośrodek (Finlandia)	
Metodyka	typ badania	RCT, <i>double-blind</i> , <i>cross-over</i>	RCT, <i>double-blind</i>
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, leczenie sekwencyjne	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, leczenie w sekwencji
	zaślepienie	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia	brak opisu zastosowanej metody zaślepienia, zaślepienie w stosunku do pacjentów i badaczy
	hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) Pojemność życiowa (VC) Objętość zalegająca (RV) 	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) Natężona pojemność życiowa (FVC) 	
Analiza ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT	
Utrata pacjentów z badania	nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania	wszyscy pacjenci ukończyli badanie	
Źródła finansowania	brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania	
Publikacje do badania	<i>Petraglia 1983</i>	<i>Huhti 1986</i>	
Komentarz	brak	brak	

* autorzy badań nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.)

W badaniach nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników.

7.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia pacjentów w badaniach *Petraglia 1983* oraz *Huhti 1986*. W publikacji z badania *Petraglia 1983* oraz *Huhti 1986* nie przedstawiono kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 48.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Petraglia 1983, Huhti 1986*)

Badanie	<i>Petraglia 1983</i>	<i>Huhti 1986</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z względnie stabilną, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (wskaźnik FEV₁ pomiędzy 25%-75% przewidywanej wartości należnej) • Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli (wzrost FEV₁ ≥ 20% po 30 min. po podaniu fenoterolu w dawce 200 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną • Wskaźnik FEV₁ mniejszy niż 70% od wartości przewidywanej
Kryteria wyłączenia	Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań *Petraglia 1983* oraz *Huhti 1986* została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (*Petraglia 1983, Huhti 1986*)

Parametr	<i>Petraglia 1983</i>	<i>Huhti 1986</i>
	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL	FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/
Liczba pacjentów	11	12
Mężczyźni, n (%)	bd	12 (100%)
Wiek w latach, zakres	bd	42-72

Wszyscy chorzy włączeni do próby *Huhti 1986* to mężczyźni, którzy byli byłymi palaczami lub palaczami, ze wskaźnikiem FEV₁ mniejszym niż 70% od wartości przewidywanej.

7.2.3. Charakterystyka interwencji

W dwóch włączonych badaniach (*Petraglia 1983, Huhti 1986*) pacjenci otrzymywali następujące interwencje: fenoterol/ipratropium podawane w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}), ipratropium (IPR) oraz fenoterol (FEN). Dodatkowo w próbie *Petraglia 1983* uwzględniona została grupa z placebo. Jednakże grupa placebo oraz grupa fenoterolu nie stanowią przedmiotu analizy głównej niniejszego przeglądu (porównanie z placebo zostało przedstawione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 50.
Charakterystyka interwencji (*Petraglia 1983, Huhti 1986*)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób oraz forma podawania leku	Czas trwania badania
<i>Petraglia 1986</i>	FEN/IPR _{aero}	11	Preparat: Berodual® Dawka: 100 µg/40 µg	Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>)	4 dni
	IPR	11	Preparat: bd Dawka: 40 µg	Wziewnie: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>)	
<i>Huhti 1986</i>	FEN/IPR _{aero}	12	Preparat: Duovent® Dawka: 100 µg/40 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia	3 dni
	IPR	12	Preparat: Atrovent® Dawka: 40 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia	

W badaniu *Petraglia 1983* każdy pacjent otrzymywał oceniane leki (fenoterol/ipratropium, ipratropium, fenoterol) przez 3 kolejne dni w sekwencji losowej. Natomiast pierwszego dnia badania podane zostało placebo. Czas trwania badania wynosił 4 dni. Analizowane interwencje podawano o godz. 8 rano. Uczestnicy badania *Petraglia 1983* musieli przerwać dotychczasową terapię lekami rozszerzającymi oskrzela oraz innym lekami, których przyjmowanie mogłoby wpływać na ocenę analizowanych produktów leczniczych, na co najmniej 12 godz. przed rozpoczęciem badania. Czas trwania badania *Huhti 1986* obejmował 3 dni. Każdego dnia pacjenci otrzymywali jeden z analizowanych leków. Również w badaniu *Huhti 1986* pacjenci musieli zaprzestać stosowania jakichkolwiek leków rozszerzających oskrzela na co najmniej 8 godz. przed rozpoczęciem badania.

7.2.4. Analizowane punkty końcowe

W poniżej tabeli przedstawiono szczegółowo opis analizowanych punktów końcowych, wraz z podaniem ich definicji, miary efektu oraz nazwy badania, w którym dany punkt końcowy oceniano.

Tabela 51.
Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (*Petraglia 1983, Huhti 1986*)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Badanie
Natężona objętość wydechowa pierwszo – sekundowa (FEV₁)	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru. W badaniu <i>Petraglia 1983</i> ocenę parametru FEV ₁ przeprowadzono przed	Badanie <i>Petraglia 1983</i> : średnia końcowa Badanie <i>Huhti 1986</i> : średnia zmiana, p*	<i>Petraglia 1983</i> <i>Huhti 1986</i>

	<p>podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa), a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min.</p> <p>W badaniu <i>Huhti 1986</i> ocenę przeprowadzono po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min.</p>		
Nateżona pojemność życiowa (FVC)	<p>Nateżona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenę przeprowadzono po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min.</p>	Średnia zmiana, p*	<i>Huhti 1986</i>
Pojemność życiowa (VC)	<p>Pojemność życiowa (VC) to ilość powietrza wprowadzana do układu oddechowego w czasie maksymalnego wdechu wykonywanego z poziomu maksymalnego wydechu lub ilość powietrza usuwana z układu oddechowego w czasie maksymalnego wydechu wykonywanego z poziomu maksymalnego wydechu.</p> <p>Ocenę przeprowadzono przed podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa), a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min.</p>	Średnia końcowa	<i>Petraglia 1983</i>
Objętość zalegająca (RV)	<p>Objętość zalegająca (RV) to objętość gazu oddechowego, jaka pozostaje w płucach po wykonaniu maksymalnego wydechu.</p> <p>Ocenę przeprowadzono przed podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa), a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min.</p>	Średnia końcowa	<i>Petraglia 1983</i>

*wartość p podana przez autorów badania

W badaniu *Patraglia 1983* nie przedstawiono informacji na temat zastosowanych jednostek odnoszących się do analizowanych parametrów skuteczności.

7.2.5. Analiza heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań

7.2.5.1. Heterogeniczność metodologiczna

Oceniane prace charakteryzują się niską (badanie *Petraglia 1983*) lub wysoką (badanie *Huhti 1986*) wiarygodnością. Włączone do rozpatrywanego porównania prace są randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem. W żadnym z badań nie przedstawiono opisu

zastosowanej metody randomizacji. Badanie *Huhti 1986* zostało przeprowadzone w jednym ośrodku. Natomiast w badaniu *Petraglia 1983* nie podano danych odnośnie liczby ośrodków. Autorzy pracy *Huhti 1986* podali informację, iż wszyscy pacjenci ukończyli badanie. W badaniach nie przedstawiono hipotezy badawczej. W obu pracach nie podano w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.).

7.2.5.2. Heterogeniczność kliniczna

W analizowanych badaniach nie przedstawiono kryteriów wykluczenia pacjentów z badania. Kryteria włączenia różnią się nieznacznie pomiędzy porównywanymi pracami. W obu przypadkach włączono populację pacjentów z POChP. Dodatkowo w badaniu *Petraglia 1983* uwzględniano pacjentów z pozytywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli. W obu analizowanych badaniach populacja pacjentów uczestniczących w badaniu była niewielka: 10 pacjentów w badaniu *Huhti 1986* oraz 11 pacjentów w badaniu *Petraglia 1983*. W badaniu *Petraglia 1983* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Natomiast w badaniu *Huhti 1986* populację włączoną do badania stanowili mężczyźni (100%), w wieku 42-72 lat.

W zakresie zastosowanych interwencji leczniczych – nie występowały różnice w zastosowanej liczbie rozpyleń. W analizowanych badaniach FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg w postaci 2 rozpyleń (IPR: 40 µg, 2 rozpylenia).

Pod względem analizowanych punktów skuteczności badania są zbieżne w zakresie tylko jednego punktu – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁). Jednak ze względu na odmienny sposób przedstawienia wyników w badaniu *Petraglia 1983* oraz *Huhti 1986* oraz brak dokładnych danych liczbowych nie jest możliwe przeprowadzenie metaanalizy w ocenie skuteczności.

7.2.6. Skuteczność kliniczna (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

7.2.6.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

W badaniu *Petraglia 1983* ocenę parametru FEV₁ przeprowadzono przed podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa) a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min. po zastosowaniu leku. Wyniki zostały przedstawione w postaci średniej wartości końcowej.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Wartość wskaźnika FEV₁ wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min (*Petraglia 1983*)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	Średnia wartość końcowa FEV ₁
<i>Patraglia 1983</i> **	FEV _{1-15 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1790*
		IPR	11	1180*	1670*
	FEV _{1-30 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1900*
		IPR	11	1180*	1740*

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	Średnia wartość końcowa FEV ₁	
	FEV _{1-60 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1910*	
		IPR	11	1180*	1810*	
	FEV _{1-120 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1920*	
		IPR	11	1180*	1750*	
	FEV _{1-180 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1900*	
		IPR	11	1180*	1720*	
	FEV _{1-240 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1960*	
		IPR	11	1180*	1650*	
	FEV _{1-360 min}	FEN/IPR _{aero}	11	1270*	1800*	
		IPR	11	1180*	1630*	
	GRADE			Niska#		

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat istotności statystycznej, brak informacji o jednostce, **w badaniu *Petraglia 1983* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wyższe wartości FEV₁ odnotowano w grupie pacjentów leczonych FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy otrzymującej IPR. Jednak brak szczegółowych danych liczbowych uniemożliwia przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych.

W opracowaniu *Petraglia 1983* stwierdzono, że zastosowanie FEN/IPR_{aero} wpływa istotnie na wartość wskaźnika FEV₁ w porównaniu do IPR w przypadku oceny całkowitego efektu.

W badaniu *Huhti 1986* parametr FEV₁ został przedstawiony w postaci średniej zmiany po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po zastosowaniu leku względem wartości wyjściowej.

Dokładne dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Wartość wskaźnika FEV₁ wyrażona jako średnia zmiana po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po zastosowaniu leku (*Huhti 1986*)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	Średnia zmiana w FEV ₁ [mL] względem wartości wyjściowych	Różnica pomiędzy grupami – p
<i>Huhti 1986</i> ***	FEV _{1-60 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	168*	NS**
		IPR	12	bd	189*	
	FEV _{1-120 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	149*	NS**
		IPR	12	bd	178*	
	FEV _{1-240 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	89,2*	NS**
		IPR	12	bd	119*	
	FEV _{1-360 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	108*	NS**
		IPR	12	bd	56,3*	

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	Średnia zmiana w FEV ₁ [mL] względem wartości wyjściowych	Różnica pomiędzy grupami – p
	FEV _{1-480 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	78,4*	NS**
		IPR	12	bd	36,2*	
	GRADE		Średnia#			

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, **nieistotny statystycznie, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), ***w badaniu *Huhti 1986* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

W badaniu *Huhti 1986* nie odnotowano istotnie statystycznych różnic w średniej zmianie wskaźnika FEV₁ względem wartości wyjściowej pomiędzy analizowanymi grupami we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych (po 1, 2, 4, 6 oraz 8 godz.).

7.2.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w badaniu *Huhti 1986* w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrach FVC 30 min., 120 min., 240 min. 360 min. oraz 480 min. po dawce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Wartość wskaźnika FVC wyrażona jako średnia zmiana po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po zastosowaniu leku (*Huhti 1986*)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	Średnia zmiana w FVC [ml] względem wartości wyjściowych	Różnica pomiędzy grupami – p	
<i>Huhti 1986</i> **	FVC _{60 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	369*	p<0,001	
		IPR	12	bd	257*		
	FVC _{120 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	440*	p<0,001	
		IPR	12	bd	317*		
	FVC _{240 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	242*	p<0,001	
		IPR	12	bd	197*		
	FVC _{360 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	309*	p<0,001	
		IPR	12	bd	168*		
	FVC _{480 min}	FEN/IPR _{aero}	12	bd	179*	p<0,001	
		IPR	12	bd	127*		
	GRADE		Średnia#				

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), **w badaniu *Huhti 1986* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

W badaniu *Huhti 1986* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FEN/IPR_{aero} względem IPR w średnich zmianach FVC po 1, 2, 4, 6 oraz 8 godz. od podania analizowanych interwencji (p<0,001). Najwyższy wzrost FVC odnotowano po 2 godz. od przyjęcia FEN/IPR_{aero} (440 ml).

7.2.6.3. Pojemność życiowa (VC)

Ocenę parametru VC przeprowadzono przed podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa) a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min. Wyniki zostały przedstawione w postaci średniej wartości końcowej.

Tabela 55.
Wartość parametru VC wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min. (Petraglia 1983)

Badanie	Parametr	I	N	Średnia wartość początkowa	Średnia wartość końcowa VC	
Petraglia 1983**	VC _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3160*	
		IPR	11	2160*	2870*	
	VC _{30 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3250*	
		IPR	11	2160*	3130*	
	VC _{60 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3340*	
		IPR	11	2160*	3270*	
	VC _{120 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3260*	
		IPR	11	2160*	3340*	
	VC _{180 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3280*	
		IPR	11	2160*	3310*	
	VC _{240 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3240*	
		IPR	11	2160*	3180*	
	VC _{360 min}	FEN/IPR _{aero}	11	2260*	3200*	
		IPR	11	2160*	3030*	
	GRADE			Niska#		

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig, *dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat istotności statystycznej, brak informacji o jednostce, **w badaniu Petraglia 1983 pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

Autorzy pracy Petraglia 1983 w przypadku oceny pojemności życiowej (VC) nie odnotowali wystąpienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w poszczególnych punktach czasowych.

7.2.6.4. Objętość zalegająca (RV)

W badaniu Petraglia 1983 oceniano objętość zalegającą. Ocenę parametru VC przeprowadzono przed podaniem analizowanych leków (wartość wyjściowa) a następnie po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 360 min. Wyniki zostały przedstawione w postaci średniej wartości końcowej.

Tabela 56.
Wartość parametru RV wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min. (Petraglia 1983)

Badanie	Parametr	I	N	Średnia wartość początkowa	Średnia wartość końcowa RV
Petraglia	RV _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3120*

Badanie	Parametr	I	N	Średnia wartość początkowa	Średnia wartość końcowa RV	
1983**	RV _{30 min}	IPR	11	4510*	3570*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3100*	
	RV _{60 min}	IPR	11	4510*	3510*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	2990*	
	RV _{120 min}	IPR	11	4510*	3420*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3120*	
	RV _{180 min}	IPR	11	4510*	3320*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3000*	
	RV _{240 min}	IPR	11	4510*	3500*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3130*	
	RV _{360 min}	IPR	11	4510*	3540*	
		FEN/IPR _{aero}	11	4220*	3240*	
			IPR	11	4510*	3580*
			GRADE		Niska#	

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, *dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat istotności statystycznej, brak informacji o jednostce, **w badaniu *Petraglia 1983* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

Na podstawie danych w powyższej tabeli można stwierdzić, że mniejsze wartości objętości zalegającej odnotowano w grupie pacjentów leczonych FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy otrzymującej IPR. Jednak brak szczegółowych danych liczbowych uniemożliwia przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych.

Autorzy badania *Petraglia 1983* odnotowywali istotną statystycznie różnicę w wartościach RV pomiędzy analizowanymi grupami jedynie po 15 min. po zastosowaniu analizowanych interwencji. Dla pozostałych punktów czasowych nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy FEN/IPR_{aero} i IPR. Jednakże całkowity efekt w ocenie RV dla FEN/IPR_{aero} był znacząco lepszy w porównaniu do komparatora.

7.2.7. Profil bezpieczeństwa (populacja dorosłych w wieku ≥ 18 lat)

W badaniu *Huhti 1986* żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania.

W publikacji z badania *Huhti 1986* opisano jedynie zdarzenia niepożądane łącznie dla populacji pacjentów z POChP oraz astmą oskrzelową. Częstość występowania subiektywnych zdarzeń niepożądanych była niewielka. Subiektywnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi z największą częstością były: drżenia oraz ból głowy. Ból głowy odnotowano u 1 pacjenta otrzymującego FEN/IPR_{aero}. U 3 pacjentów (13%) leczonych FEN/IPR_{aero} wystąpiły zdarzenia niepożądane (łącznie dla pacjentów z astmą oraz POChP). Natomiast u 2 pacjentów (17%) przyjmujących IPR odnotowano wystąpienie nieznacznych zdarzeń niepożądanych (uczucie „brzęczenia” w głowie).

W badaniu *Huhti 1986* dla populacji pacjentów z POChP przedstawiono informację, iż w przypadku zastosowania FEN/IPR_{aero} odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi (10 mm Hg) u pacjentów z POChP 30 min. po podaniu.

W badaniu *Petraglia 1983* autorzy podali, iż leczenie zarówno przy stosowaniu fenoterolu/ipratropim, jak i przy użyciu ipratropium, było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów.

7.2.7.1. Częstość akcji serca

W badaniu *Petraglia 1983* punktem końcowym, oceniającym bezpieczeństwo terapii, była średnia zmiana częstości akcji serca po 15, 30, 60, 180, 240 oraz 360 min. w odniesieniu do wartości wyjściowej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Częstość akcji serca wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min. (*Petraglia 1983*)

Badanie	Parametr	I	N	Wartość początkowa (średnia)	HR	
<i>Petraglia 1983</i> **	HR _{15 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	79,2*	
		IPR	11	76,1*	75,7*	
	HR _{30 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,2*	
		IPR	11	76,1*	76,3*	
	HR _{60 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,7*	
		IPR	11	76,1*	75,8*	
	HR _{120 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,6*	
		IPR	11	76,1*	77,5*	
	HR _{180 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,1*	
		IPR	11	76,1*	77,6*	
	HR _{240 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,9*	
		IPR	11	76,1*	78,4*	
	HR _{360 min}	FEN/IPR _{aero}	11	78,3*	78,2*	
		IPR	11	76,1*	77,8*	
	GRADE			Niska#		

*dane odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig*, #autorzy badania nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.), nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat istotności statystycznej, brak informacji o jednostce, **w badaniu *Petraglia 1983* pacjenci leczeni ocenianą interwencją otrzymywali 2 rozpylenia fenoterolu/ipratropium w dawce inhalacyjnej 100 µg/40 µg, natomiast pacjenci poddani terapii ipratropium otrzymywali 2 rozpylenia ipratropium w dawce inhalacyjnej 40 µg

Autorzy badania *Petraglia 1983* nie odnotowali wystąpienia chronotropizmu sercowego (wpływ na częstość skurczów), co wskazuje, że stosowaniu FEN/IPR_{aero} nie towarzyszą zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu *Huhti 1986* analiza częstości akcji serca wykazywała tendencję do obniżania w przypadku stosowania wszystkich interwencji.

8. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

8.1. Uwzględnione badania

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano skuteczność praktyczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce 100 µg/40 µg (Duovent®) podawanego 3 razy dziennie w postaci 2 rozpyleńw leczeniu astmy oskrzelowej lub przewlekłego obturacyjnego zapalenia oskrzeli, prowadzone w warunkach praktyki klinicznej (Morton 1984) [1]. W próbie klinicznej uczestniczyło 41 lekarzy, którzy włączyli do badania 122 pacjentów.

Autorzy raportu włączyli badanie Morton 1984 do poszerzonej oceny skuteczności praktycznej, pomimo niezgodności z dawką zarejestrowaną, z uwagi na dużą liczebność próby (N=122 pts.) oraz z powodu istotnych punktów końcowych ocenianych w badaniu.

Celem badania Morton 1984 było porównanie, w 2 następujących po sobie 3-tygodniowych okresach, funkcji oddechowych u pacjentów z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli. Podczas pierwszego 3-tygodniowego okresu pacjenci stosowali dotychczasową terapię z zastosowaniem MDI (*metered dose-inhaler*). Natomiast podczas kolejnego, 3-tygodniowego okresu, pacjenci stosowali Duovent® za pomocą inhalatora MDI (*metered dose-inhaler*).

Charakterystykę badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 58.
Charakterystyka włączonego badania (Morton 1984)

Badanie	Morton 1984
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (nie podano informacji na temat liczby ośrodków)
Metodyka	Prospektywne badanie z grupą kontrolną, otwarte, prowadzone w warunkach praktyki klinicznej
Podtyp AOTM	III B
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje/inne źródła danych	Morton 1984
Identyfikatory badania	Brak danych

8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Morton 1984)

Parametr		Morton 1984
Liczebność populacji, N		122
Wiek w latach, średnia (zakres)		46,4 (18-70)
Płeć męska, n (%)		70* (57,4)
Pacjenci z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli < 10 lat, n (%)		81* (66,6)
Pacjenci niepalący lub byli palacze, n (%)		97* (79,3)
Dotychczasowa terapia	MDI (<i>metered dose-inhaler</i>)**, n (%)	112* (91,8)^
	Teofilina, doustnie, n (%)	55* (45,1)
	Glikokortykosteroidy, wziewnie, n (%)	54* (44,3)
	Glikokortykosteroidy, doustnie, n (%)	28* (23)
	Kromoglikan sodowy, n (%)	18* (14,8)

*obliczono na podstawie dostępnych danych, ^z czego salbutamol otrzymywało 95 pacjentów (77,7%), **brak danych dla 3 pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia oraz kryteria wykluczenia pacjentów z badania Morton 1984.

Tabela 60.
Kryteria wykluczenia (Morton 1984)

Badanie	Morton 1984
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez względu na płeć, w wieku 18-70 lat, z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli • Pacjenci leczeni obecnie za pomocą MDI • Pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu • Opinia lekarzy, wskazująca iż zmiana dotychczasowego sposobu leczenia przyniesie korzyści
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przyjmujący doustne leki β-adrenergiczne • Pacjenci przyjmujący inne leki antycholinergiczne • Kobiety w ciąży lub kobiety mogące zająć w ciąży • Znaczące choroby układu sercowo-naczyniowego (niewydolność mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, przerostowe odzastawkowe zwężenie aorty) • Znaczące choroby metaboliczne, wątroby lub nerek • Pacjenci z nadczynnością tarczycy • Pacjenci z jaskrą • Pacjenci z przerostem prostaty • Wrażliwość na fenoterol lub ipratropium, bądź inne podobne leki • Pacjenci jednocześnie stosujący β-blokery, inhibitory monoaminooksydazy, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

8.3. Charakterystyka interwencji

Podczas pierwszego, 3-tygodniowego okresu badania, pacjenci otrzymywali dotychczasowe leczenie (najczęściej salbutamol) przy zastosowaniu inhalatora MDI (*metered dose-inhaler*). Podczas kolejnego, 3-tygodniowego okresu badania pacjenci otrzymywali 2 rozpylenia leku Duovent® trzy razy dziennie, za pomocą inhalatora MDI.

Przyjmowanie innych leków rozszerzających oskrzela, takich jak: związki teofiliny w postaci doustnej, glikokortykosteroidy i/lub kromoglikan sodowy, pozostało niezmienione podczas dwóch okresów leczenia.

8.4. Wyniki badania Morton 1984

8.4.1. Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

W badaniu Morton 1984 wskaźnik PEF był mierzony przez pacjentów przy zastosowaniu mini pikfłometra przez 3 tygodnie, przed podaniem oraz 15 min. po podaniu leku przy użyciu MDI, rano oraz wieczorem. Następnie, bezpośrednio po tym okresie, dotychczasową terapię zastąpiono FEN/IPR_{aero} (2 rozpylenia 3 razy dziennie).

Tabela 61.
Wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (Morton 1984)

Badanie	Populacja	Pomiary poranne	Pomiary wieczorne
---------	-----------	-----------------	-------------------

		Wartość początkowa [l/min] (przed zainhalowaniem)	Wartość końcowa [l/min] (15 min. po zainhalowaniu)	Wartość początkowa [l/min] (przed zainhalowaniem)	Wartość końcowa [l/min] (15 min. po zainhalowaniu)
Morton 1984	Dotychczasowe MDI	243,7	293,2	259,1	304,8
	FEN/IPR _{aero}	254,0	314,7*	271,1	328,6*

*p<0,01

Dane powyżej wskazują, że leczenie FEN/IPR_{aero} prowadzi do uzyskania istotnie większego wzrostu wskaźnika PEF w porównaniu do wcześniejszej terapii (p<0,01).

8.4.2. Ocena nasilenia kaszlu, świszczącego oddechu oraz duszności

W badaniu *Morton 1984* analizowano obecność objawów: kaszlu, świszczącego oddechu oraz duszności w ciągu dnia oraz w ciągu nocy w podziale na częstość występowania (<33%, 33-66%, >66%).

Tabela 62.
Procentowa obecność objawów w ciągu dnia i nocy (*Morton 1984*)

Parametr	Dotychczasowe MDI (dzień/noc)			FEN/IPR _{aero} (dzień/noc)		
	<33%	33-66%	>66%	<33%	33-66%	>66%
Kaszleł (N=99, dzień/N=92, noc)	29/44*	14/15*	56/33*	38/51	16/17	45/24
Świszczący oddech (N=95, dzień/N=83, noc)	22/27	13/18	60/38	31/36**	19/22**	45/25**
Duszności (N=96, dzień/N=81 noc)	19/27	7/11	70/43	15/33	17/14	64/34

*p<0,01, **p<0,05

Odnotowano znamiennej statystycznie różnicę, na korzyść FEN/IPR_{aero} w przypadku nasilenia kaszlu w ciągu dnia (p<0,01) oraz w przypadku świszczącego oddechu w ciągu nocy (p<0,05). W przypadku stosowania FEN/IPR_{aero} częstość występowania kaszlu w ciągu dnia oraz świszczącego oddechu w ciągu nocy była znamiennej mniejsza względem grupy przyjmującej dotychczasową terapię z użyciem MDI.

8.4.3. Odpowiedź na leczenie według lekarza i pacjenta

W badaniu *Morton 1984* analizowano odpowiedź na leczenie na podstawie opinii pacjenta (ang. *Patient Global Assessment*) oraz lekarza (ang. *Physician Global Assessment*) poprzez porównanie stanu pacjentów podczas leczenia FEN/IPR_{aero} ze stanem podczas leczenia przy użyciu MDI w pierwszym okresie badania.

Zastosowano 4-punktową skalę, gdzie 0 wskazuje na słabą odpowiedź (ang. *poor*), a 4 na znakomitą (doskonałą) odpowiedź (ang. *excellent*). Doskonała odpowiedź na leczenie była

określana jako znaczna poprawa oddychania podczas leczenia FEN/IPR_{aero}, bez zdarzeń niepożądanych, dobra odpowiedź – znaczna poprawa oddychania przy akceptowalnych zdarzeniach niepożądanych, dostateczna odpowiedź na leczenie – pewna poprawa w oddychaniu, bez zdarzeń niepożądanych lub przy akceptowalnych zdarzeniach niepożądanych, słaba odpowiedź na leczenie – brak poprawy lub pogorszenie w oddychaniu, przy nieakceptowanych zdarzeniach niepożądanych.

Wyniki zostały przedstawione, jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła doskonała odpowiedź na leczenie (ang. *excellent*), dobra odpowiedź na leczenie (ang. *good*), dostateczna odpowiedź na leczenie (ang. *fair*) lub u których wystąpiła słaba odpowiedź na leczenie lub utrata pacjentów z leczenia FEN/IPR_{aero} (ang. *poor*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali doskonałą, dobrą, dostateczną lub słabą odpowiedź na leczenie na podstawie oceny pacjenta oraz lekarza (*Morton 1984*)

Parametr	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny pacjenta*	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny lekarza**
	n (%)	n (%)
Doskonała odpowiedź	30 (26,1)	30 (26,3)
Dobra odpowiedź	22 (19,1)	26 (22,8)
Dostateczna odpowiedź	37 (32,2)	35 (30,7)
Słaba odpowiedź lub utrata z leczenia FEN/IPR _{aero}	26 (22,6)	23 (20,2)

*7 pacjentów utracono przed podaniem FEN/IPR_{aero} lub nie podano danych, **8 pacjentów utracono przed podaniem FEN/IPR_{aero} lub nie podano danych

Dane zawarte w powyższej tabeli wskazują, że ok. 26% pacjentów uzyskało doskonałą odpowiedź na leczenie zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza. U ponad 50% pacjentów uzyskano dobrą lub dostateczną odpowiedź na leczenie. Natomiast słabą odpowiedź lub utratę z leczenia FEN/IPR_{aero} odnotowano u ok.23-26% pacjentów.

8.4.4. Preferencje pacjenta odnośnie leczenia

Po zakończeniu drugiego okresu badania, pacjenci zostali poproszeni, o określenie preferowanego okresu badania (jedynie 90 pacjentów posiadało wszystkie wpisy w prowadzonych dzienniczkach). Poprzednie leczenie przy zastosowaniu MDI wybrało 18 pacjentów (20%). Natomiast leczenie przy zastosowaniu FEN/IPR_{aero} preferowało 56 pacjentów (62,2%). 16 pacjentów (17,8%) nie obserwowало różnic pomiędzy dwoma okresami leczenia. Biorąc pod uwagę dodatkowych 9 pacjentów, którzy zostali utraceni z leczenia FEN/IPR_{aero}, ponieważ preferowali wcześniejszą terapię, ogółem 27 pacjentów wybrało leczenie wcześniejszą terapią a 56 pacjentów preferowało leczenie FEN/IPR_{aero}. Autorzy podają, iż preferencje odnośnie wyboru leczenia pomiędzy porównywanymi grupami, dają istotnie statystyczną różnicę na korzyść FEN/IPR_{aero} ($p < 0,01$).

9. POSZERZONA ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanego leku, jakim jest fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N[®]) poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Berodual N[®] (FEN/IPR_{aero}, fenoterol/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 10.07.2014 r.

9.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (produkt leczniczy Berodual N[®]).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Berodual N[®], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*, <http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL, <http://www.urpl.gov.pl/>) oraz aktualnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o działaniach niepożądanych oraz PSUR postanowili również uwzględnić badania pierwotne (RCT) porównujące FEN/IPR_{aero} względem placebo w przedmiotowych wskazaniach.

9.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Berodual N[®]

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Berodual N[®] [3].

Do działań niepożądanych, które występowały często podczas stosowania produktu leczniczego Berodual N[®] należy zaliczyć: zwiększoną pobudliwość nerwową, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych. Ponadto podczas stosowania leku Berodual N[®] mogą wystąpić: kołatanie serca, przyspieszona czynność serca.

Odnotowano również przemijające działania niepożądane w postaci zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego (np. wymioty, zaparcia, biegunka), zatrzymania moczu oraz działania niepożądane związane z okiem (włączając zaburzenia akomodacji i jaskrę). Wystąpiły również reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka skórna, obrzęk naczynioruchowy języka, warg i twarzy, pokrzywka, skurcz krtani, reakcje anafilaktyczne.

Stosowanie agonistów receptora β_2 może wywoływać potencjalnie groźną hipokaliemię. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptorów β , mogą wystąpić nudności, wymioty, nadmierne pocenie, osłabienie i bolesne skurcze mięśniowe. Zaobserwowano również spadek ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi. Mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca (zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek), migotanie przedsionków oraz tachykardia nadkomorowa.

Opisano pojedyncze przypadki zmian w psychice w następstwie terapii inhalacyjnej agonistami receptorów β . Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych w postaci aerozolu inhalacyjnego, może wystąpić kaszel, miejscowe podrażnienie (takie jak zapalenie gardła, podrażnienie gardła), skurcz oskrzeli wywołany przez inhalację.

Zaprezentowany w poniższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Produkt leczniczy Berodual N® jest przeciwwskazany w przypadku pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia).

W tabeli przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Berodual N®.

Tabela 64.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania FEN/IPR_{aero} [3]

<p>Stosowanie po raz pierwszy produktu leczniczego, który nie zawiera CFC (chlorofluorowęglowodory)</p>	<p>Podczas stosowania po raz pierwszy produktu leczniczego, który nie zawiera CFC (chlorofluorowęglowodory), pacjenci mogą odczuwać delikatną różnicę w smaku względem aerozoli inhalacyjnych zawierających w składzie CFC. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości odczuwania takiej różnicy. Pacjenci powinni również zostać poinformowani o tym, że różnica ta nie wpływa w żaden sposób na bezpieczeństwo i skuteczność działania produktu leczniczego a produkt ten jest równoważny produktom zawierającym w składzie CFC.</p> <p>W przypadku ostrej, szybko nasilającej się duszności (trudności z oddychaniem) pacjent powinien bezwzględnie skontaktować się z lekarzem.</p>
<p>Konieczność zwiększenia dawki w czasie leczenia długotrwałego</p>	<p>Konieczność zwiększenia dawki produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora β_2 (np. produktu leczniczego Berodual N) w celu kontroli objawów pogarszającej się drożności oskrzeli wskazuje na utratę kontroli nad przebiegiem procesu chorobowego. W przypadku pogarszającej się drożności oskrzeli, ciągłe zwiększanie dawek produktów leczniczych zawierających substancje z grupy agonistów receptora β_2 (np. produktu leczniczego Berodual N) powyżej dawek zalecanych i przez dłuższy czas jest niewskazane i ryzykowne. W takim przypadku należy ponownie rozważyć plan leczenia, zwracając szczególną uwagę na terapię przeciwzapalną kortykosteroidami wziewnymi, by zapobiec zagrażającemu życiu pogorszeniu objawów choroby.</p>
<p>Leczenie długotrwałe u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o łagodnym przebiegu</p>	<p>U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o łagodnym przebiegu, bardziej wskazane może być podawanie produktu leczniczego doraźnie, w celu usunięcia objawów niż jego regularne stosowanie.</p>
<p>Leczenie długotrwałe u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc reagującą na leczenie kortykosteroidami</p>	<p>U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc reagującą na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć dodatkowe podanie leków przeciwzapalnych (lub zwiększenie ich dawki), w celu opanowania stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i zapobieganiu nasileniu się choroby.</p>
<p>Jednoczesne stosowanie innych sympatykomimetyków rozszerzających oskrzela</p>	<p>Inne sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela mogą być stosowane jednocześnie z produktem leczniczym wyłącznie pod kontrolą lekarza.</p>
<p>Pacjenci: z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, ostatnio przeżytym zawałem serca i (lub) ciężkimi schorzeniami serca lub naczyń, nadciśnnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy</p>	<p>W następujących schorzeniach: niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ostatnio przeżyty zawał serca i (lub) ciężkie schorzenia serca lub naczyń, nadciśnność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, produkt leczniczy może być stosowany jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu stosunku korzyści i ryzyka, zwłaszcza jeżeli stosowane są dawki większe niż zalecane.</p>

<p>Pacjenci z: przerostem gruczołu krokowego, zwężeniem szyi pęcherza moczowego, predyspozycją do jaskry z wąskim kątem</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowani produktu leczniczego u pacjentów, u których stwierdzono: przerost gruczołu krokowego, zwężenie szyi pęcherza moczowego, predyspozycję do jaskry z wąskim kątem.</p>
<p>Kontakt z oczami</p>	<p>Notowano pojedyncze przypadki zaburzeń po dostaniu się do oka aerozolu zawierającego bromek ipratropiowy lub bromek ipratropiowy w połączeniu z agonistą receptora β_2 takie jak: rozszerzenie źrenic, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra z wąskim kątem, ból oka. Należy poinstruować pacjenta odnośnie właściwego sposobu stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Ból oka lub dyskomfort, niewyraźne widzenie, aureola wzrokowa lub kolorowe widzenie współistniejące z zaczerwienieniem oczu w następstwie przekrwienia spojówki i obrzęku rogówki mogą być objawami ostrej jaskry z wąskim kątem. W razie wystąpienia ww. objawów należy rozpocząć leczenie kroplami zwężającymi źrenicę oka i natychmiast zasięgnąć opinii specjalisty.</p>
<p>Stosowanie u pacjentów z mukowiscydozą</p>	<p>Pacjenci z mukowiscydozą mogą być bardziej podatni na wystąpienie zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego.</p>
<p>Reakcje nadwrażliwości</p>	<p>Po zastosowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości takie jak rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, wysypki, skurczu oskrzeli, obrzęku gardła i anafilaksji.</p>
<p>Inne</p>	<p>Stosowanie agonistów receptora β_2 może wywoływać potencjalnie groźne zmniejszenie stężenia potasu we krwi.</p>

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [22] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Berodual N® wynika, że inne leki β -adrenergiczne, antycholinergiczne, pochodne ksantynowe (np. teofilina) mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela. Równoczesne podawanie innych agonistów receptorów β , ogólnie działających leków antycholinergicznych, pochodnych ksantynowych (np. teofiliny), może nasilać działania niepożądane.

Równoczesne podawanie leków blokujących receptory β -adrenergiczne może wywołać potencjalnie niebezpieczne zmniejszenie efektu rozszerzania oskrzeli wywołanego przez produkt leczniczy.

Hipokaliemia wywołana podawaniem agonistów receptora β_2 , może ulec nasileniu przy jednoczesnym leczeniu pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami lub lekami moczopędnymi. Należy to wziąć pod uwagę, szczególnie u pacjentów z ciężką obturacją dróg oddechowych.

Hipokaliemia może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych digoksyną. Dodatkowo niedotlenienie może pogłębiać niekorzystny wpływ zmniejszonego stężenia potasu na rytm serca. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania agonistów receptora β_2 w przypadku pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ leki te mogą wzmacniać działanie agonistów receptorów β -adrenergicznych. Inhalacja halogenowych leków anestetycznych takich jak halotan, trójchloroetylen i enfluran może wzmacniać działanie agonistów receptorów β -adrenergicznych na układ sercowo-naczyniowy.

9.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>) [6], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [7], w celu identyfikacji działań niepożądanych na dzień 10.07.2014 r.

Na stronach EMA, FDA i URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o działaniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Berodual N[®] (FEN/IPR_{aero}).

9.5. Wnioski z PSUR

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Dane zawarte w ostatnim PSUR potwierdzają, że Berodual® jest skuteczny i bezpieczny w zarejestrowanych wskazaniach.

9.6. Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM, dane dotyczące poszerzonej analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] należy rozważyć również rozszerzenie kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana. A zatem, należy uwzględnić także grupę pacjentów, która znajduje się poza wskazaniem podstawowym przy ocenie skuteczności (np. we wskazaniach pozarejestacyjnych).

Mając powyższe na uwadze, w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

Badania RCT bezpośrednio porównujące FEN/IPR_{aero} z PL:

- *Petraglia 1983 [15];*
- *Bonsignore 1986 [16];*
- *Imhof 1993 [14].*

Badania długoterminowe, o charakterze obserwacyjnym, bez grupy kontrolnej, trwające powyżej 8 tygodni:

- *Ulmer 1979 [9];*
- *Barnabe 1986 [10];*
- *Serra 1986 B [8];*
- *Baculard 1995 [13];*
- *Cecere 1986 [57];*
- *Carlone 1986 [12].*

Badanie prowadzone w warunkach praktyki klinicznej:

- *Morton 1984 [17].*

Należy podkreślić, iż badanie *Petraglia 1983* zostało włączone do analizy głównej raportu (porównanie: FEN/IPR_{aero} vs IPR).

9.6.1. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie RCT porównujących FEN/IPR_{aero} względem placebo

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepione (*double-blind*) (*Petraglia 1983*, *Bonsignore 1986*, *Imhof 1983*), w których FEN/IPR_{aero} porównywano z PL. Uwzględniano zarówno badania, w których FEN/IPR_{aero} stosowany był w dawce zarejestrowanej dla produktu leczniczego Berodual N[®] 50 µg/20 µg oraz badania, w których FEN/IPR_{aero} stosowany był w dawce wyższej wynoszącej 100 µg/40 µg, celem pokazania pełnego obrazu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Włączenie badań z wyższą dawką było związane z faktem, iż w CHPL dla leku Berodual N[®] w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń.

Badanie *Petraglia 1983* zostało włączone do analizy głównej raportu (porównanie: FEN/IPR_{aero} vs IPR).

Badanie *Bonsignore 1986* dotyczy populacji pacjentów z astmą, w którym analizowano efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg podawanego w postaci 2 rozpyleń (+2 rozpylenia placebo) z FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg podawanego w postaci 4 rozpyleń oraz z placebo (4 rozpylenia).

Natomiast badania *Petraglia 1983* oraz *Imhof 1993* dotyczą populacji dorosłych pacjentów z POChP. W badaniu *Petraglia 1983* FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce 100 µg/40 µg w postaci 2 rozpyleń. W badaniu *Imhof 1993* analizowano efektywność FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg podawanego w postaci 2 rozpyleń.

Próby kliniczne: *Bonsignore 1986* oraz *Imhof 1983* nie zostały włączone do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatny komparator.

Charakterystykę badań RCT włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji w badaniach RCT uwzględnionych wposzerzonej ocenie bezpieczeństwa – populacja pacjentów z astmą (Bonsignore 1986) oraz POChP (Petraglia 1983, Imhof 1993)

Badanie	Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	Charakterystyka interwencji
Bonsignore 1986	Badanie RCT, <i>double-blind</i> , <i>cross-over</i> Podtyp badania: II A Ocena w skali Jadad: 2	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ambulatoryjni z astmą • Pacjenci z trwającymi atakami astmatycznymi, wykazanymi na podstawie wartości wskaźnika $FEV_1 < 80\%$ przewidywanej wartości oraz z odwracalnością obturacji oskrzeli wynoszącą co najmniej 15% po 30 min. po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela (200 µg fenoterolu wziewnie) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak informacji. 	N=16 pacjentów	Czas trwania badania: 3 dni Schemat leczenia zastosowany w badaniu: 2 rozpylenia FEN/IPR _{aero} (Duovent®) w dawce 100 µg/40 µg +2 rozpylenia placebo vs 4 rozpylenia FEN/IPR _{aero} (Duovent®) w dawce 100 µg/40 µg vs 4 rozpylenia placebo Forma podawania: wziewnie za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>)
Petraglia 1983	Badanie RCT, <i>double-blind</i> , <i>cross-over</i> Podtyp badania: II A Ocena w skali Jadad: 2	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z względnie stabilną POChP (wskaźnik FEV_1 pomiędzy 25%-75% przewidywanej wartości należnej) • Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli (wzrost $FEV_1 \geq 20\%$ po 30 min. po podaniu fenoterolu w dawce 200 mg) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak informacji. 	Populacja ogółem (FEN/IPR _{aero} /FEN/ IPR/PL), N=11 pacjentów	Czas trwania badania: 4 dni Preparat: Berodual®(FEN/IPR _{aero}) w dawce 100 µg/40 µg vs PL Sposób oraz forma podawania leków: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>), wziewnie
Imhof 1993	Badanie RCT, <i>double-blind</i> , <i>cross-over</i> Podtyp badania: II A Ocena w skali Jadad: 2	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z POChP, umiarkowaną do ciężkiej ($FEV_1/VC \leq 50\%$ wartości należnej) • Pacjenci, u których nastąpił wzrost wskaźnika $FEV_1 \geq 15\%$ po 30 min. po zastosowaniu inhalacji przy użyciu fenoterolu w dawce 	N=24 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni, n (%): 18 (75*); • wiek [lata], średnia (zakres): 74 (61-85) 	Czas trwania badania: ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzano po 30 min.; 1; 2; 4; 6; 8; 8,5 godz. FEN/IPR _{aero} w dawce 50 µg/20 µg vs PL

		<p>0,4 mg (0,2 mg x 2 rozpylenia przy pomocy inhalatora MDI (<i>metered dose-inhaler</i>))</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci z ciężką chorobą wątroby lub serca• Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP		<p>Sposób oraz forma podawania: 2 rozpylenia za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>), wziewnie</p>
--	--	--	--	---

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 66.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań RCT – populacja pacjentów z astmą (Bonsignore 1986) oraz POChP (Petraglia 1983, Imhof 1993)

Punkt końcowy/N	Bonsignore 1986	Petraglia 1983**	Imhof 1993
	16*	11*	24*
Częstość akcji serca	Nieznaczny, jednak istotny statystycznie wzrost w częstości akcji serca odnotowano zarówno po 30 min., 60 min., 180 min. oraz 420 min. od podania aktywnych interwencji (2 rozpylenia FEN/IPRaero w dawce 100 µg/40 µg +2 rozpylenia placebo vs 4 rozpylenia FEN/IPRaero w dawce 100 µg/40 µg). Natomiast w przypadku PL nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian.	FEN/IPRaero vs PL HR _{wartość wyjściowa} : 78,3 vs 75,2 HR _{15 min} : 79,2 vs 78,4 HR _{30 min} : 78,2 vs 78,5 HR _{60 min} : 78,7 vs 77,4 HR _{120 min} : 78,6 vs 77,8 HR _{180 min} : 78,1 vs 78,8 HR _{240 min} : 78,9 vs 79 HR _{360 min} : 78,2 vs 79,4	Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą FEN/IPRaero a grupą PL
Ciśnienie tętnicze krwi	Brak danych	Brak informacji odnośnie porównania FEN/IPRaero a grupą PL	Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą FEN/IPRaero a grupą PL
Zdarzenia niepożądane	U jednego pacjenta, który otrzymał 2 rozpylenia FEN/IPRaero w dawce 100 µg/40 µg +2 rozpylenia placebo odnotowano wystąpienia bólu głowy	FEN/IPRaero a grupą PL	Nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych

*Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc/). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT (badaniacross-over→badanie *Petraglia 1983*: 11 pacjentów w grupie FEN/IPRaero oraz 11 pacjentów w grupie PL, badanie *Imhof 1993*: 24 pacjentów w grupie FEN/IPRaero oraz 24 pacjentów w grupie PL, badanie *Bonsignore 1986*: 16 pacjentów w grupie FEN/IPRaero oraz 16 pacjentów w grupie PL), **dane dotyczące częstości akcji serca zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig* (w badaniu nie podano zastosowanej jednostki pomiaru)

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że FEN/IPRaero niezależnie od wysokości dawki jest lekiem dobrze tolerowanym.

Zdarzenia niepożądane, które odnotowano podczas trwania badania *Imhof 1993* były minimalne i nieistotne klinicznie. W badaniu *Petraglia 1983* nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych wpływających na parametry układu sercowo-naczyniowego. Podobne wnioski dostarczyła analiza częstości i rodzaju występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiona w próbie klinicznej *Bonsignore 1986*.

9.6.2. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań długoterminowych, bez grupy kontrolnej

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 6 badań długoterminowych, trwających powyżej 8 tygodni, bez grupy kontrolnej (*Ulmer 1979, Barnabe 1986, Serra 1986 B, Baculard 1995, Cecere 1986, Carlone 1986*). Powyższe badania zostały uwzględnione w poszerzonej analizie

bezpieczeństwa ze względu na długi horyzont czasowy (powyżej 8 tygodni). Włączone zostały badania, w których FEN/IPR_{aero} stosowany był w dawce zarejestrowanej dla produktu leczniczego Berodual N® 50 µg/20 µg oraz badania, w których FEN/IPR_{aero} stosowany był w dawce wyższej wynoszącej 100 µg/40 µg, celem pokazania pełnego obrazu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Włączenie badań z wyższą dawką było związane z faktem, iż w CHPL dla leku Berodual N® w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń.

W badaniach opisano wyniki leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłym zapaleniem oskrzeli (*Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995*) oraz POChP (*Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B*).

Z uwagi na prospektywny schemat badania wymienione prace, ze względu na brak grupy kontrolnej, stanowią doniesienia typu IV A (wyjątek badanie *Ulmer 1979 – IV C*).

Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 103 pacjentów z astmą oskrzelową i zapaleniem oskrzeli oraz 119 pacjentów z POChP.

Badanie *Baculard 1995* zostało przeprowadzone w populacji pacjentów pediatrycznych, natomiast badanie *Cecere 1986* dotyczyło populacji osób starszych (powyżej 60 lat).

Charakterystykę pozostałych badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji w badaniach długoterminowych uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa – populacja pacjentów z astmą (Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995) oraz POChP (Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B)

Badanie	Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	Charakterystyka interwencji
Barnabe 1986	Badanie prospektywne, długoterminowe, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej Podtyp badania: IV A	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ambulatoryjni z przewlekłą astmą oskrzelową oraz przewlekłym zapaleniem oskrzeli • Pacjenci z łagodną do umiarkowanej obturacją dróg oddechowych • Pacjenci, u których po podaniu fenoterolu (400 µg za pomocą inhalatora ciśnieniowego) nastąpił wzrost wartości FEV₁ ≥ 20% • Pisemna zgoda na udział w badaniu • Pacjenci niepalący • Pacjenci przewlekłe leczeni lekami rozszerzającymi oskrzela przed badaniem (wszyscy pacjenci byli leczeni przy użyciu fenoterolu [400 µg 3 razy dziennie] lub salbutamolu [200 µg 4 razy dziennie] przez co najmniej 4 miesiące przed badaniem → pacjenci musieli przerwać ich przyjmowanie na co najmniej 12 godz. przed każdym dniem badania • Pacjenci z prawidłowymi parametrami biochemicznymi oraz prawidłową funkcją wątroby oraz nerek <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.</p>	<p>N=14 pacjentów (9 pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową [6 pacjentów z astmą zewnętrzną czyli atopową, 3 pacjentów z astmą wewnętrzną czyli nieatopową] oraz 5 pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni, n (%): 7 (50*); • wiek [lata], średnia (SD; zakres): 51,21 (12,14; 21-62) • FEV₁ (24 godz. przed każdym dniem badania): 29,8%-66,3% przewidywanej wartości 	<p>Czas trwania badania: 12 tygodni</p> <p>Schemat leczenia zastosowany w badaniu: 2 rozpylenia 3 razy dziennie FEN/IPR_{aero} (Duovent®) w dawce 100 µg/40 µg (o godz. 7:00, 15:00, 23:00)</p> <p>Forma podawania: wziewnie za pomocą inhalatora ciśnieniowego MDA (<i>metered-dose aerosol</i>)</p>
Carlone 1986	Badanie prospektywne, długoterminowe, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z astmą oskrzelową oraz przewlekłym zapaleniem oskrzeli • Pacjenci z odwracalną 	<p>N=15 pacjentów (8 pacjentów z astmą oskrzelową, 7 pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli)</p>	<p>Czas trwania badania: 12 tygodni</p> <p>Schemat leczenia zastosowany w badaniu: FEN/IPR_{aero} (Duovent®) w</p>

	<p>Podtyp badania: IV A</p>	<p>obturacyjnością oskrzeli potwierdzoną na podstawie historii klinicznej, badania lekarskiego oraz parametrów fizjologicznych (FEV₁ pomiędzy 25%-75% wartości przewidywanej, poprawa wskaźnika FEV₁ o co najmniej 15% po podaniu fenoterolu w dawce 0,4 mg+ipratropium w dawce 0,16 mg za pomocą inhalatora MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w stabilnym stanie klinicznym co najmniej 3 miesiące przed terapią rozszerzającą oskrzela • Potwierdzenie niezawodności pacjenta, ocenione poprzez wcześniejszy długoterminowy kontakt z co najmniej jednym badaczem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów • Pacjenci z chorobami serca, nerek oraz wątroby 		<p>dawce 400 µg/160 µg podawany co 8 godz. przez 90 dni, brak szczegółowych danych na temat liczby rozpyleń</p> <p>Podczas trwania badania dopuszczone było przyjmowanie w razie konieczności pochodnych teofiliny, jednak przyjmowanie innych leków β-adrenergicznych oraz glikokortykosteroidów było zabronione</p>
<p>Baculard 1995</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (n=14 ośrodków, Francja), badanie typu <i>open</i>, nierandomizowane, prospektywne, długoterminowe, bez grupy kontrolnej, <i>pretest/posttest</i></p> <p>Podtyp badania: IV A</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z astmą alergiczną lub niealergiczną, u których występują okresy międzynaopadowe z oznakami obturacji oskrzeli • Dzieci z astmą typu II (1 atak astmy w miesiącu) lub typu III (jeden atak astmy w tygodniu) • Pacjenci z FVC ≥80% przewidywanej wartości • Pacjenci nie mogli otrzymywać glikokortykosteroidów na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania • Pacjenci nie mogli otrzymywać leków β-adrenergicznych lub leków antycholinergicznych przez co najmniej 12 h przed 	<p>N=74 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek [lata], średnia (zakres): 11,8 (2,6; 7-15) • mężczyźni, n (%): 53 (71,6*); • pacjenci z umiarkowana astma, astma typu II (1 atak/miesiąc), n (%): 41 (55,4*) • pacjenci z umiarkowanie ciężką astmą, astma typu I, n (%): 33 (44,6*) • wiek [lata] pacjentów, kiedy pojawiły się pierwsze objawy astmy, średnia (SD): 5,5 (3) • bierni palacze, n (%): 31* (41,9) • obecność zwierząt w domu, n (%): 26* (35,1) • pacjenci uczęszczający do przedszkola, n (%): 15* (20) 	<p>Czas trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Do badania włączono 74 pacjentów, którzy następnie przeszli wstępne badanie odwracalności obturacji przy zastosowaniu leku Bronchodual® w postaci 2 rozpyleń. U 68 pacjentów (91,9%) wynik testu odwracalności obturacji oskrzeli był dodatni. 57 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.</p> <p>Sposób oraz forma podawania podczas 8-tygodniowego badania: FEN/IPR_{aero} (Bronchodual®) w dawce 50 µg/20 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie, wziewnie za</p>

		rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z astmą alergiczną, n (%): 35* (47,3) 	<p>pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>) przez dołączenie komory inhalacyjnej</p> <p>Pacjenci nie mogli otrzymywać glikokortykosteroidów w trakcie trwania badania. Natomiast podstawowe leczenie astmy (kromoglikan, antyhistamina H1, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, leczenie antybiotykami) mogło być kontynuowane bez żadnych przeszkód bądź modyfikacji.</p>
Ulmer 1979	<p>Badanie długoterminowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej</p> <p>Podtyp badania: IV C</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z POChP, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków β-adrenergicznych podczas otrzymywania standardowej terapii obejmującej fenoterol (1 rozpylenie: 200 μg) oraz ipratropium (2 rozpylenia rozpylenie: 20 μg) otrzymywanych na przemian co 3 godziny <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.</p>	N=92 pacjentów	<p>Czas trwania badania: 1- 160 miesięcy (26 pacjentów otrzymywało FEN/IPR_{aero} dłużej niż 6 miesięcy, 10 pacjentów – dłużej niż 1 rok, 3 pacjentów dłużej niż 2 lata, 1 pacjent- dłużej niż 3 lata)</p> <p>Sposób oraz forma podawania: FEN/IPR_{aero}(IK 6)** w dawce 50 μg/20 μg, 2 rozpylenia 6 razy dziennie</p>
Cecere 1986	<p>Badanie prospektywne, długoterminowe, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej</p> <p>Podtyp badania: IV A</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze stabilną postacią POChP Pacjenci z FEV₁: 30%-70% wartości przewidywanej Wszyscy pacjenci uzyskali dodatni wynik badania odwracalności obturacji oskrzeli (wzrost FEV₁ o co najmniej 15% w czasie 30 min. po zastosowaniu fenoterolu w dawce 200 μg) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji</p>	<p>N=12 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: powyżej 60 lat mężczyźni, n (%): 11 (91,7*) 	<p>Czas trwania badania: 12 tygodni</p> <p>Schemat leczenia zastosowany w badaniu: FEN/IPR_{aero} (Duovent®) w dawce 100 μg/40 μg, 2 rozpylenia co 8 godz. podawany wzięwnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>)</p> <p>Przyjmowanie innych leków, które mogłyby wpłynąć na ocenę FEN/IPR_{aero} było zabronione</p>
Serra 1986 B	<p>Badanie prospektywne, długoterminowe, pretest/posttest, bez grupy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ambulatoryjni z POChP Pacjenci z FEV₁: 30%-70% 	<p>N=15 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni, n (%): 9 (60*) wiek [lata], średnia (SD); 	<p>Czas trwania badania: 12 tygodni</p> <p>Schemat leczenia zastosowany w</p>

	kontrolnej Podtyp badania: IV A	wartości przewidywanej • Pacjenci z natychmiastową odwracalnością obturacji oskrzeli o co najmniej 15% w czasie 30 min. po zastosowaniu 2 rozpyleń fenoterolu (200 µg) <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Pacjenci z poważnymi chorobami • Pacjenci przyjmujący leki, które mogły wpłynąć na ocenę analizowanego leku (glikokortykosteroidy lub inne leki rozszerzające oskrzela, itp.)	zakres): 52,89 (4,3; 27-70)	badaniu: FEN/IPR _{areo} (Duovent®) w dawce 100 µg/40 µg, 2 rozpylenia 3 razy dziennie, podawany wziewnie za pomocą inhalatora MA (metered-aerosol)
--	------------------------------------	---	-----------------------------	---

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, **"robocza" nazwa produktu leczniczego Berodual N®

Tabela 68.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badaniach długoterminowych – populacja pacjentów z astmą (Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995) oraz POCHP (Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B)

Punkt końcowy/N	Barnabe 1986	Carlone 1986	Baculard 1995	Ulmer 1979	Cecere 1986Y	Serra 1986 B
	14	15	57**	92	12	
Częstość akcji serca	Ogólnie nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w częstości akcji serca podczas 1 dnia badania, a następnie po 14, 28, 42, 56, 70 oraz 80 dniach (pomiar w tych dniach były analizowane na wejściu oraz po 30 min, 60 min. oraz 360 min.). Zaobserwowano jednak, że wartości częstości akcji serca po 30 min. oraz po 60 min. były najczęściej poniżej wartości wyjściowych (te wyniki były znamienne statystycznie podczas kilku dni, w których	-	-	-	Średni wzrost o 3,5 bpm podczas pierwszego pomiaru, wzrost częstości akcji serca po 30 min. i po 60 min. nie osiągnął progu istotności statystycznej. Nie odnotowano negatywnego wpływu na parametry układu sercowo-naczyniowego	Nieznaczny wzrost w częstości akcji serca

Ciśnienie tętnicze krwi	-	-	-	-	-	Nie odnotowano negatywnego wpływu na parametry układu sercowo-naczyniowego	Nie zaobserwowano szczególnych zmian w wartościach skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, nawet w przypadku obniżenia wartości 360 min. po podaniu leku
Zdarzenia niepożądane, n (%)	FEN/IPR _{aero} był dobrze tolerowany. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wystąpienia nietypowych objawów lub zdarzeń niepożądanych (także u 5 pacjentów, którzy wymagali dodatkowego użycia leków)	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niewielka, obserwowano tendencję do wstępowania zdarzeń niepożądanych na początku leczenia (w ciągu 1 tygodnia). Odnotowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: nerwowość, suchość w jamie ustnej, ból głowy, tachykardia oraz kołatanie serca.	10* (17,5%)	-	-	-	U niektórych pacjentów odnotowano wystąpienie: cefalgii, zawrotów głowy, suchości w ustach oraz bezsenności
Łagodny kaszel podczas inhalacji, n (%)	-	-	6 (10,5*)	-	-	-	-
Łagodne drgawki, n (%)	-	-	2 (3,5*)	-	-	-	-
Suchość w jamie ustnej, n (%)	-	-	1 (1,8*)	-	-	-	-
Wrażenie rozszerzenia naczyń twarzy, n (%)	-	-	1 (1,8*)	-	-	-	-

Tachykardia, n (%)	-	-	0	-	-	-
Kołatanie serca, n (%)	-	-	-	-	4§ (33,3*)	-
Drżenie, n (%)	-	-	-	-	1§ (8,3*)	-
Ból głowy, n (%)	-	-	-	-	2§ (16,6*)	-
Utrata pacjentów z badania, n (%)	-	-	11^ (16,2*)	-	-	6 (40*)
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	-	-	-	-	0	4° (26,7*)
Utrata pacjentów z badania z innych przyczyn, n (%)	-	-	-	-	-	2 (13,3*)
Parametry laboratoryjne	-	-	-	Nie odnotowano odchyłeń od normy w obrazie krwi, aminotransferazy (określonej za pomocą elektroforezy), kreatyniny, EKG oraz w badaniu moczu		-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, **W ocenie bezpieczeństwa uwzględnionych zostało 57 pacjentów, ^dla N=68 pacjentów, ¥w badaniu *Cecere 1986* przedstawiono zdarzenia niepożądane z punktu widzenia pacjenta, §przedstawione w badaniu *Cecere 1986* zdarzenia niepożądane odnotowano przy pojedynczej kontroli, przy kolejnych kontrolach nie odnotowano ich wystąpienia, °w badaniu *Serra 1986 B* przyczyną rezygnacji pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych było: drżenie oraz kołatanie serca

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa, uwzględniająca badania długoterminowe, wykazała, iż stosowanie FEN/IPR_{aero} w długoterminowym leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową oraz POChP jest bezpieczne.

W badaniu *Barnabe 1986* nie zarejestrowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Podczas trwania badania *Carlone 1986* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była minimalna. W badaniu *Baculard 1995* odnotowane zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów pediatrycznych z astmą alergiczną oraz niealergiczną były przemijające, o łagodnym charakterze.

W długoterminowym badaniu *Ulmer 1979*, trwającym 1-160 miesięcy, podczas stosowania FEN/IPR_{aero} nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które są związane ze stosowaniem leków β -adrenergicznych.

W badaniu *Cecere 1986* analizowano populację osób strasznych, poddanych terapii FEN/IPR_{aero} przez okres 12 tygodni. Leczenie FEN/IPR_{aero} w długim okresie czasu było dobrze tolerowane, nie zarejestrowano negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz nie odnotowano wystąpienia znaczących zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Serra 1986 B 4* pacjentów przerwało badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak pomimo tego autorzy badania podkreślają, że FEN/IPR_{aero} jest lekiem dobrze tolerowanym.

9.6.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno badanie prowadzone w warunkach praktyki klinicznej, w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia FEN/IPR_{aero} w dawce 100 μ g/40 μ g podawanego w postaci 2 rozpyleń 3 razy dziennie w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli (*Morton 1984*).

Autorzy raportu włączyli badanie *Morton 1984* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa, pomimo niezgodności z dawką zarejestrowaną, z uwagi na dużą liczebność próby (N=122 pts.).

Szczegółowe dane na temat charakterystyki pacjentów oraz ocenianej interwencji zamieszczono w rozdziale dotyczącym poszerzonej analizy skuteczności praktycznej.

Autorzy badania *Morton 1984* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów występujących w czasie zastosowanego leczenia określone (TEAEs). Dane zostały przedstawione jako liczba/odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane.

Podczas pierwszego, 3-tygodniowego okresu, czyli podczas stosowania dotychczasowego leczenia przy użyciu MDI, nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego zgłaszanego przez pacjentów. W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów, które odnotowano podczas kolejnego 3-tygodniowego okresu obserwacji, w czasie leczenia FEN/IPR_{aero}.

Tabela 69.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów TEAEs; FEN/IPR_{aero} (Morton 1984)

Badanie	TEAEs, n (%)	FEN _{aero} /IPR[N=115]
Morton 1984	Zły posmak w ustach	16 (13,9)
	Zawroty głowy	4 (3,5)
	Bóle głowy	4 (3,5)
	Suchość w ustach	3 (2,6)
	Nudności	2 (1,7)
	Kołatanie serca	2 (1,7)
	Omdlenia	1 (0,9)
	Skurcze w klatce piersiowej	1 (0,9)
	Drżenie	1 (0,9)
	Senność	1 (0,9)

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem FEN/IPR_{aero} był zły posmak w ustach.

Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych TEAEs jest stosunkowo niska i nie przekracza 15%.

W badaniu *Morton 1984* analizowano również zdarzenia niepożądane określone jako zapowiedziane zdarzenia niepożądane.

W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące zapowiedzianych zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas 2 następujących, po sobie, 3-tygodniowych okresów obserwacji.

Tabela 70.

Liczy pacjentów, u których wystąpiły zapowiedziane zdarzenia niepożądane; dotychczasowe MDI vs FEN/IPR_{aero} (Morton 1984)

Badanie	Zapowiedziane zdarzenia niepożądane, n (%)	Dotychczasowe MDI	FEN/IPR _{aero}
Morton 1984	Suchość w ustach	6	21
	Trudności w oddawaniu moczu	4	4
	Niewyraźne widzenie	2	3
	Drżenie	4	6

Odnotowano wystąpienie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi okresami w przypadku częstości występowania suchości w ustach, na niekorzyść FEN/IPR_{aero} ($p < 0,01$).

Podczas trwania pierwszego okresu badania (z dotychczasową terapią) 4 pacjentów utracono z badania z powodu współistniejących chorób. Natomiast podczas drugiego okresu badania (z FEN/IPR_{aero}) z badania utracono 9 pacjentów (2 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 z powodu niewystarczającej ulgi, 1 ze względu na efekt czasowy).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa, podczas 3 tygodni stosowania ocenianej interwencji, potwierdziła, że FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg podawany w postaci 2 rozpyleń

trzy razy dziennie jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli.

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Berodual N[®] (fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu w postaci areozolu do inhalacji) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Porównanie efektywności klinicznej FEN/IPR_{aero} w przedmiotowych wskazaniach zostało przeprowadzone względem wybranych, refundowanych komparatorów – ipratropium lub budezonidu lub salmeterol/flutikazon (dotyczy astmy oskrzelowej) oraz ipratropium (dotyczy POChP).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem dodatkowo wybranych komparatorów (budezonidu lub połączenia salmeterol/flutikazon) w leczeniu astmy oskrzelowej. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań RCT porównujących oba powyższe komparatory w przedmiotowym wskazaniu z komparatorem wspólnym (ipratropium). Natomiast w przypadku porównania FEN/IPR_{aero} z BUD przez placebo, zidentyfikowano 3 badania spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji, interwencji oraz komparatora (*Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993* oraz *Clark 1997*). Jednakże przeprowadzona ocena zasadności wykonania porównania pośredniego wskazała na brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania. Nie zidentyfikowano również żadnych badań RCT spełniających kryteria włączenia porównujących SAL/FLU z PL, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem SAL/FLU przez wspólny komparator – placebo.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego FEN/IPR_{aero} względem BUD lub SAL/FLU w populacji pacjentów z astmą oskrzelową zdecydowano, że w ramach niniejszej analizy klinicznej nie będzie przeprowadzane dodatkowe zestawienie danych dla badań oceniających efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero}, BUD lub SAL/FLU w populacji pacjentów z astmą oskrzelową. W zaistniałej sytuacji, za wystarczające uznano przedstawienie w ramach wskazania astmy oskrzelowej porównanie FEN/IPR_{aero} z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (ipratropium).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 11 badań (*Solari 1981, Petraglia 1983, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Huhti 1986, Salat 1987, Salatova 1987, Serra 1986, Charoenpan 1991, Jędrys 1994, Rutkowski 1994*) spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Autorzy analizy za zasadne uznali przeprowadzenie porównań osobno w populacji dzieci z astmą oskrzelową w wieku powyżej 6 lat, w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową oraz dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Uwzględnione badania obejmowały następujące dawki FEN/IPR_{aero}: dawkę rejestracyjną wynoszącą 50 µg/20 µg podawaną w różnej liczbie rozpyleń (*Salat 1987, Salatova 1987, Jędryś 1994, Rutkowski 1994, Solari 1981, Charoenpan 1991*) oraz dawkę wyższą wynoszącą 100 µg/40 µg podawaną w różnej ilości rozpyleń (*Carnimeo 1986, Crimi 1986, Serra 1986, Petraglia 1983, Huhti 1986*). Autorzy analizy uznali za zasadne uwzględnienie badań, w których oceniana interwencja była podawana w wyższej dawce ze względu na schemat dawkowania przedstawiony w CHPL. W CHPL dla leku Berodual N® w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli zatem założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń.

Biorąc pod uwagę powyższe założenia, niniejszy przegląd systematyczny zawiera następujące porównania:

I) POPULACJA PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ:

- Badanie RCT, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącą 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dzieci w wieku od 6 do < 18 lat: badanie *Jędryś 1994*;
- Badania bez randomizacji, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Salat 1987*, badanie *Salatova 1987* oraz badanie *Rutkowski 1994*;
- Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji dorosłych ≥ 18 lat: badanie *Serra 1986*;
- Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N® wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń) w populacji młodzieży i dorosłych: badanie *Carnimeo 1986* oraz badanie *Crimi 1986*.

II) POPULACJA PACJENTÓW Z POChP:

- Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce zgodnej z dawką zarejestrowaną w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 50 µg/20 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Solari 1981* oraz badanie *Charoenpan 1991*;
- Badania RCT, w których FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce wyższej niż dawka zarejestrowana w CHPL dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg (w różnej ilości rozpyleń): badanie *Pertalgia 1983* oraz badanie *Huhti 1986*.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej w populacji dzieci w wieku 8-15 lat z astmą oskrzelową wskazuje, iż leczenie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (1 rozpylenie) w porównaniu z grupą leczoną IPR w dawce 20 µg (1 rozpylenie) związane jest z istotnym zwiększeniem szczytowego przepływu wydechowego (PEF) po 15 min. po podaniu leków oraz z istotnym zwiększeniem maksymalnego przepływu wydechowego MEF₂₅ po 7 godz. oraz 11 godz. po zainhalowaniu. Oprócz tego, w populacji dzieci z astmą oskrzelową, w grupie pacjentów otrzymujących FEN/IPR_{aero} w porównaniu do grupy leczonej IPR odnotowano znamienne zwiększenie wskaźnika MEF₅₀ po 1 godz. oraz wzrost wskaźnika MEF₇₅ po 11 godz. po zastosowaniu leków. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ocenie ww. punktów końcowych w pozostałych pomiarach czasowych. W związku z powyższym można stwierdzić, iż lek Berodual N[®] jest skutecznym lekiem rozszerzającym oskrzela u dzieci chorujących na astmę oskrzelową. Działanie rozkurczące leku jest szybkie i długotrwałe, a więc lek może być stosowany zarówno w leczeniu nagłych incydentów obturacji oskrzeli, jak i w celu utrzymywania stałej drożności dróg oddechowych. Jego stosowanie jest obarczone niewielkim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla β₂-sympatykomimetyków.

Wyniki 2-tygodniowego badania (*Rutkowski 1994*) oceniającego efektywność kliniczną leczenia FEN/IPR_{aero} podawanego w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową, wskazują, iż stosowanie analizowanej interwencji przez okres 2 tygodni przyczynia się do wzrostu wskaźników spirometrycznych, a mianowicie do wzrostu parametrów FEV₁, FVC oraz FEF_{25-75%}. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie analizowanych wskaźników klinicznych (nasilenia duszności, kaszlu oraz odkrztuszania płwociny) zarówno po 7, jak i 14 dniach badania. Niemniej jednak wystąpiła poprawa ocenianych wskaźników klinicznych w grupie chorych otrzymujących leczenia FEN/IPR_{aero}. Natomiast analiza wskaźnika FEV₁ w dwóch pozostałych badaniach (*Salatova 1987*, *Salat 1987*), do których włączono pacjentów z astmą oskrzelową wskazała na brak istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) – badanie *Salatova 1987* oraz na brak możliwości dokonania porównania pomiędzy grupami (badanie *Salat 1987*). Jednak autorzy badania *Salat 1987*, w którym FEN/IPR_{aero} podawany był w dawce rejestracyjnej w postaci 1 rozpylenia, zaobserwowali znamienne statystycznie wpływ leków na rozszerzenie oskrzeli. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową była minimalna.

Skuteczność FEN/IPR_{aero} w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową potwierdzono również w badaniu, w którym zastosowano wyższą dawkę (100 µg/40 µg) w różnej liczbie rozpyleń. Porównanie FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg podawanego w postaci 1, 2 lub 4 rozpyleń z IPR w dawce 40 µg (1, 2, 4 rozpylenia) wykazało, iż oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametru spirometrycznego FEV₁. Autorzy badania wskazują, że częstość zdarzeń niepożądanych była niewielka oraz zaobserwowano korelację częstości występowania z wysokością dawki.

Przeprowadzona analiza w populacji młodzieży i dorosłych z astmą oskrzelową wskazała, że FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg (2 rozpylenia) jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli po podaniu histaminy lub karbacholu (2 godz. po podaniu leków), co można tłumaczyć synergicznym działaniem substancji czynnych.

Porównując efekty leczenia FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg (2 rozpylenia) z leczeniem IPR w dawce 20 µg (2 rozpylenia) w populacji dorosłych pacjentów z POChP wykazano, iż zastosowanie analizowanej interwencji przyczynia się do istotnego wzrostu wskaźnika FEV₁ po 15 min., 30 min., 1 godz., 5 godz. oraz 6 godz. po przyjęciu leków, jak również prowadzi do znamiennego wzrostu wartości parametru FVC po 5. oraz 6 godz. po przyjęciu leków. Przeprowadzona analiza statystyczna wartości wskaźników spirometrycznych: FEV₁, FVC oraz MMEF_{25-75%} dla subpopulacji pacjentów z pozytywną próbą rozkurczową oraz pacjentów z negatywną próbą rozkurczową nie wykazała różnic znamienych statystycznie pomiędzy FEN/IPR_{aero} a IPR. Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z POChP, podczas których FEN/IPR_{aero} w dawce 100 µg/40 µg (2 rozpylenia) porównywany był z IPR w dawce 40 µg (2 rozpylenia) wnioskowanie o skuteczności analizowanej interwencji potwierdzają istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie wzrostu natężonej pojemności życiowej (FVC) po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po podaniu leków.

Analizując profil bezpieczeństwa stosowania w ramach badań klinicznych uznano, iż zastosowane leczenie jest bezpieczne w populacji pacjentów dorosłych oraz dzieci z astmą oskrzelową oraz w populacji dorosłych pacjentów POChP.

10.2. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie, w którym przez okres 3 tygodni oceniano skuteczność praktyczną fenoterolu/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce 100 µg/40 µg (Duovent®) podawanego 3 razy dziennie w postaci 2 rozpyleń w leczeniu astmy oskrzelowej lub przewlekłego obturacyjnego zapalenia oskrzeli, prowadzonym w warunkach praktyki klinicznej (Morton 1984).

Oceniana terapia FEN/IPR_{aero} w dawce wynoszącej 100 µg/ 40 µg przyjmowana w postaci 2 rozpyleń (odpowiadająca tym samym dawce rejestracyjnej wynoszącej 50 µg/20 µg podawanej w postaci 4 rozpyleń) stosowana w populacji pacjentów z astmą lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli przyczyniła się do istotnego wzrostu wskaźnika PEF względem pacjentów

otrzymujących wcześniejsze leczenie z zastosowaniem MDI (najczęściej salbutamol). Ponadto w momencie otrzymywania przez pacjentów FEN/IPR_{aero} objawy kaszlu w ciągu dnia oraz świszczącego oddechu w czasie nocy zostały w znacznym stopniu zredukowane. Ponad 75% pacjentów odpowiedziało na zastosowane leczenie FEN/IPR_{aero} (doskonała, dobra, dostateczna odpowiedź), zarówno w przypadku oceny dokonanej przez lekarza, jak i oceny dokonanej przez pacjenta. Analiza preferencji odnośnie metody leczenia wykazała, iż 62% pacjentów wybrało leczenie FEN/IPR_{aero}.

10.3. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że FEN/IPR_{aero} zarówno w dawce 50 µg/20 µg, jak i w dawce 100 µg/40 µg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dzieci oraz dorosłych z astmą oskrzelową oraz populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Berodual N[®] do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból oraz zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych. Podczas stosowania leku Berodual N[®] mogą wystąpić: kołatanie serca oraz przyspieszona czynność serca.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berodual N[®].

[Redacted content]

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań RCT, w których porównywano FEN/IPR_{aero} z PL wykazała, że FEN/IPR_{aero} niezależnie od wysokości dawki jest lekiem dobrze tolerowanym. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niewielka. Nie odnotowywano wystąpienia zdarzeń niepożądanych wpływających na parametry układu sercowo-naczyniowego. Również w przypadku badań z długim horyzontem czasowym oraz w przypadku badania prowadzonego w warunkach praktyki klinicznej wykazano, iż stosowanie FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg oraz w dawce 100 µg/40 µg w długoterminowym leczeniu pacjentów z astmą

oskrzelową, przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli oraz POChP jest bezpieczne a częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest niska.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dzieci oraz dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową oraz dorosłych pacjentów z POChP produktem leczniczym Berodual N® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń analizy klinicznej należy, zgodnie z Wytycznymi AOTM, uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli wyników badań udostępnianych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy edytorskich ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu danych. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane oraz nierandomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Wnioskowana populacja

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego przedstawionego w APD analizowaną populację docelową stanowią dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których stosowane jest leczenie rozszerzające oskrzela. Wybrana populacja pokrywa się z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Berodual N[®] [7]. Populacja pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej obejmuje populację pacjentów pediatrycznych z astmą oskrzelową, populację młodzieży oraz dorosłych z astmą oskrzelową oraz populację dorosłych z POChP.

Wnioskowana interwencja

W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono dwie dawki inhalacyjne dla wnioskowanej interwencji FEN/IPR_{aero}: dawkę zgodną z dawką rejestracyjną dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącą 50 µg/20 µg oraz dawkę wyższą, niż dawka rejestracyjna, wynoszącą 100 µg/40 µg.

Należy mieć na uwadze, iż według informacji znajdujących się w CHPL [7] dla produktu leczniczego Berodual N[®] preparat podawany jest w formie HFA-MDI (ang. *hydrofluoroalkane metered-dose inhaler*), co oznacza, że preparat jako jedną z substancji pomocniczych zawiera 1,1,1,2-tetrafluoroetan. Natomiast na podstawie informacji znajdujących się w dokumencie PSUR [6] dostarczonym od Zleceniodawcy FEN/IPR_{aero} w wyższej dawce inhalacyjnej, wynoszącej 100 µg/40 µg podawany jest w formie CFC-MDI (ang. *chlorofluorocarbon metered-dose inhaler*), co oznacza, że preparat w wyższej dawce inhalacyjnej zawiera w swym składzie mieszaninę freonów. Niemniej jednak badania farmakokinetyczne wykazały równoważność produktu leczniczego zawierającego HFA (fluoroalkany) i produktu leczniczego zawierającego CFC (chlorofluorowęglowodory). Trwające do 3 miesięcy badania pacjentów dorosłych z astmą i POChP oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące skład zawierający jako substancję pomocniczą tetrafluoroetan ze składem zawierającym mieszaninę freonów (CFC), wykazały, że obydwa składy są równoważne pod względem terapeutycznym [7].

Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego zdecydowali się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej uwzględniającej badania z niezgodną dawką rejestracyjną dla FEN/IPR_{aero} w celu przedstawienia pełnego obrazu skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Autorzy analizy przyjęli zatem założenie konserwatywne, przyjmując, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń. W przyjętym podejściu oparto się na schemacie dawkowania przedstawionym w CHPL dla leku Berodual N[®], zgodnie z którym pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady).

Wyszukiwanie

W przypadku populacji pacjentów z astmą oskrzelową (dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli) nie było możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektywności klinicznej FEN/IPR_{aero} względem BUD lub SAL/FLU - należy jednak zaznaczyć, że w ramach wskazania astmy oskrzelowej przeprowadzone zostało porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (ipratropium); zatem przeprowadzone porównanie spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

Jakość dowodów naukowych

Jakość wyników została określona na poziomie średnim oraz niskim (patrz ocena wg GRADE). W opinii autorów raportu ograniczenia metodologiczne badań, brak informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.), badania pojedynczo zaślepione (*single-blind*), brak jakichkolwiek informacji o metodyce badania oraz uwzględnienie badań nierandomizowanych (w przypadku porównania FEN_{aero} w dawce 50 µg/20 µg z IPR w dawce 20 µg w populacji dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową) są głównymi determinantami wpływającymi na jej obniżenie.

Istotnym ograniczeniem badania *Charoenpan 1990* był brak szczegółowych informacji na temat dawki inhalacyjnej ocenianej interwencji. W związku z powyższym autorzy niniejszego opracowania przyjęli, iż w próbie klinicznej *Charoenpan 1990* fenoterol/ipratropium podawany jest w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) w dawce inhalacyjnej 50 µg/20 µg w dwóch rozpyleniach.

Nie zidentyfikowano żadnego badania z randomizacją, porównującego FEN/IPR_{aero} w dawce 50 µg/20 µg z IPR w dawce 20 µg w populacji pacjentów z astmą oskrzelową. Najwyższy zidentyfikowany poziom dowodów naukowych w przypadku tego porównania reprezentowały badania nierandomizowane z grupami kontrolnymi.

11.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach brakowało szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji, dla której przeprowadzono szacowania wyników dla ocenianego punktu końcowego.

W następujących badaniach: *Petraglia 1983*, *Crimi 1986*, *Huhti 1986*, *Serra 1986*, *Salatova 1987*, *Salat 1987*, *Serra 1986* oraz *Charoenpan 1990* sposób prezentacji wyników ograniczał się

jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych. Ponadto w większości badań prezentujących dane w sposób graficzny możliwe było jedynie odczytanie średniej wartości końcowej bądź średniej zmiany (brak wartości SD, SE). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia dalszą analizę statystyczną i porównanie efektów leczenia.

W przypadku wszystkich punktów końcowych w ocenie skuteczności nie było możliwe również zwiększenie mocy statystycznej poprzez uśrednienie wyników badań w metaanalizach, przede wszystkim ze względu na odmienne okresy obserwacji, niepełne raportowanie wyników oraz graficzny sposób prezentacji danych.

Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych są niewielkie liczebności badanych prób (11-52 pacjentów). Większość publikacji uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej charakteryzowała się bardzo krótkim czasem trwania badania (3-4 dni). Oceny parametrów skuteczności dokonywano w ciągu 1 dnia po podaniu danego leku w założonych punktach czasowych (np. od 5 min. do 11 godz. po podaniu leku). Wyjątek stanowi badanie *Rutkowski 1994*, w którym okres obserwacji badań był dłuższy i wynosił 2 tygodnie.

Należy mieć na uwadze, iż idea badań klinicznych polega na tym, aby o ile w rzeczywistości istnieje różnica o klinicznie istotnym rozmiarze uzyskać jej istotne statystycznie potwierdzenie dla jak najmniejszej liczby pacjentów. Ma to uzasadnienie zarówno etyczne jak i ekonomiczne – bardzo wątpliwe etycznie byłoby odmawianie terapii o skuteczności potwierdzonej na względnie niewielkiej próbie pacjentom z niepotrzebnie licznej grupy kontrolnej, a zwiększanie liczby pacjentów ponad niezbędną prowadziłoby do zbędnej eskalacji kosztów badania. Stosowanie opisanej zasady w praktyce prowadzi nawet do przerwania badań klinicznych lub umożliwienia pacjentom z grupy kontrolnej przejście do aktywnej, kiedy uzyskano istotne statystycznie potwierdzenie skuteczności na etapie wcześniejszym niż zakładano w protokole badania.

W badaniu *Crimi 1986* w ocenie punktu końcowego: różnica średnich końcowych $PD_{20} FEV_1$ odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy tymi prezentowanymi przez autorów badania a tymi wynikającymi z przeprowadzonej przez autorów analizy. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami dla analizowanych punktów końcowych, podczas gdy autorzy badania *Crimi 1986* podali, iż te same różnice były istotne statystycznie. Uznano, iż autorzy badania w ocenie statystycznej dysponowali dokładniejszymi danymi (dane z poziomu pacjenta, umożliwiające m.in. analizę rozkładu wyników i dobór odpowiedniego do rozkładu wyników testu statystycznego), dlatego też zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z tym opisanym w badaniu.

Autorzy większości badań włączonych do analizy efektywności klinicznej nie przeprowadzili oceny bezpieczeństwa, bądź przedstawione zostały jedynie szcątkowe informacje o częstości występowania oraz rodzaju zdarzeń niepożądanych.

Autorzy niniejszej analizy wzięli pod uwagę każde z wymienionych powyżej ograniczeń, występujących w referencyjnych badaniach klinicznych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie stanowią przeszkody w ich włączeniu do analizy klinicznej.

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 10.07.2014r.) dla produktu Berodual N® nie zastosowano ograniczeń dotyczących:

- interwencji alternatywnej,
- poszukiwanych punktów końcowych,

z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono zatem pod kątem analizowanej interwencji, uwzględniając terminologię charakterystyczną dla samej interwencji, tj. fenoterol/ipratropium jak również wszystkie dostępne nazwy handlowe preparatów zawierających fenoterol/ipratropium. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Ponadto, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych). Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego preparatu.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 11 badań (*Solari 1981, Petraglia 1983, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Huhti 1986, Salat 1987, Salatova 1987, Serra 1986, Charoenpan 1991, Jędryś 1994, Rutkowski 1994*), w których porównywano efektywność kliniczną fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}) z ipratropiowym bromkiem jednowodnym (IPR). Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne zostały opublikowane w formie publikacji pełnotekstowych.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov nie odnaleziono prób klinicznych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu. W wyniku przeszukiwania baz

informacji medycznej nie odnaleziono opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA, FDA, PSUR. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki pochodzące z badań klinicznych (RCT) porównujących efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} w porównaniu z PL, dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (≥ 8 tygodni) oraz dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Odnaleziono badanie analizujące skuteczność praktyczną ocenianej interwencji.

12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [3] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [4] w odniesieniu do wskazania astmy oskrzelowej zdecydowano o wyborze następujących komparatorów do porównania z interwencją wnioskowaną: ipratropium (IPR) lub budezonid (BUD) lub salmeterol/flutikazon (SAL/FLU); szczegółowe uzasadnienie wyboru tych komparatorów znajduje się w APD rozdział 6.2.

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [4] w odniesieniu do wskazania POChP zdecydowano o wyborze ipratropium (IPR) jako komparatora do porównania z interwencją wnioskowaną; szczegółowe uzasadnienie wyboru tych komparatorów znajduje się w APD rozdział 6.2.

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj.

w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego przedstawionego w APD analizowaną populację docelową stanowią dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorośli z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których stosowane jest leczenie rozszerzające oskrzela. Wybrana populacja pokrywa się z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Berodual N® [7].

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych wykazywały między sobą nieznaczne różnice.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach nie różniły się znacząco pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Ogółem we wszystkich uwzględnionych w ramach niniejszej analizy badaniach klinicznych dotyczących populacji pacjentów z astmą oskrzelową wzięło udział 179 pacjentów (59 dzieci, 120 dorosłych). Natomiast w badaniach klinicznych uwzględniających populację pacjentów z POChP wzięło udział 66 chorych.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania FEN/IPR_{aero} (Berodual N®) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Berodual N® (50 mikrogramów + 21 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór (dalej określanego skróconą nazwą: Berodual N®) [7]. Berodual N® jest produktem złożonym, zawierającym fenoterol bromowodoru i ip ratropiowy bromek jednowodny – jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 mikrogramów fenoterolu bromowodoru i 21 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego [7]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencję określano w skrócie jako fenoterol/ipratropium w postaci aerozolu do inhalacji (FEN/IPR_{aero}). Zgodnie z ChPL przedmiotowego produktu leczniczego lek podawany jest w zalecanej dawce: 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub 2 rozpylenia 3 razy na dobę). W niektórych krajach (Argentyna, Chile, Południowa Afryka) stosuje się dawkę dwa razy wyższą tj. 100 µg/40 µg. W badaniach klinicznych w ocenie skuteczności pojawiała się również dawka niezarejestrowana wynosząca 100 µg/40 µg. W związku z powyższym reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za wysoką.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano parametry pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz ocenę bezpieczeństwa.

Wybór punktów końcowych szczegółowo został przedstawiony w APD [1].

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej FEN/IPR_{aero} (produkt leczniczy Berodual N[®]) w leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów (dzieci w wieku powyżej 6 roku życia i dorosłych z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w ChPL Berodual N[®]. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ocenianej interwencji (FEN/IPR_{aero}), jak i wybranego (refundowanego) komparatora (ipratropium) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej FEN/IPR_{aero} dokonano w oparciu o wybrane komparatory umotywowane w APD. Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych większość badania włączonych do analizy głównej (*Solari 1981, Petraglia 1983, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Huhti 1986, Serra 1986, Charoenpan 1991, Jędrzys 1994, Rutkowski 1994*) to poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją (podtyp II A), przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (typu *cross-over*). Natomiast 3 włączone opracowania (*Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994*) są badaniami nierandomizowanymi (podtyp II C).

Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali Jadad włączone badania charakteryzują się wysoką (*Huhti 1986*), średnią (*Solari 1981*), niską (*Serra 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Charoenpan 1990, Petraglia 1983*) lub bardzo niską (*Jędrzys 1994*) wiarygodnością wewnętrzną. W przypadku badań nierandomizowanych niemożliwe było dokonanie oceny w skali Jadad.

W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono szczegółów zastosowanej metody randomizacji. Jedynie w dwóch badaniach przedstawiono dokładniejsze informacje o sposobie zaślepienia (*Huhti 1986, Solari 1981*).

W żadnym z uwzględnionych badań klinicznych nie podano jednoznacznie jaki rodzaj hipotezy badawczej (ang. *superiority* czy ang. *non-inferiority*) był analizowany. We włączonych pracach autorzy badań nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc).

12.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami systematycznymi

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria

włączenia do analizy tj. w których oceniano efektywność kliniczną FEN/IPR_{aero} u pacjentów z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane

Interwencja wnioskowana - FEN/IPR_{aero}

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania PubMed – FEN/IPR_{aero} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)		
1.	"fenoterol, ipratropium drug combination" [Supplementary Concept]	94
2.	(fenoterol – ipratropium)	124
3.	(fenoterol + ipratropium bromide)	64
4.	(fenoterol plus ipratropium bromide)	26
5.	(fenoterol/ipratropium bromide)	8
6.	(Iprafen OR Berodual OR Bronchodual OR Duovent)	126
7.	(Chiesi brand of fenoterol, ipratropium drug combination OR Boehringer Ingelheim brand of fenoterol, ipratropium drug combination)	94
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	167
9.	"Fenoterol"[Mesh]	1 692
10.	(Fenoterol)	2 046
11.	(Phenoterol)	2 050
12.	(p-Hydroxyphenyl-orciprenaline OR p Hydroxyphenyl orciprenaline OR p-Hydroxyphenylorciprenaline OR p Hydroxyphenylorciprenaline)	2 047
13.	(Fenoterol Hydrobromide)	2 046
14.	(Fenoterol Hydrochloride)	2 046
15.	(Th-1165a OR Th 1165a OR Th1165a)	2 077
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 082
17.	"Ipratropium"[Mesh]	1 729
18.	(Ipratropium)	2 329
19.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	2 329
20.	(Ipratropium Bromide)	2 329
21.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	2 329
22.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	2 355
23.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2 355
Razem		
24.	#8 OR (#16 AND #23)	356

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania Embase – FEN/IPR_{aero} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)		
1.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND – AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium)	0
2.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND + AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('bromide'/exp OR bromide)	0
3.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND plus AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('bromide'/exp OR bromide)	569
4.	'iprafen'/exp OR iprafen OR 'berodual'/exp OR berodual OR 'bronchodual'/exp OR bronchodual OR 'duovent'/exp OR duovent	487
5.	chiesi AND brand AND of AND fenoterol, AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination OR boehringer AND ingelheim AND brand AND of AND fenoterol, AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination	1
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	593
7.	'fenoterol'/exp OR fenoterol	5 869
8.	'phenoterol'/exp OR phenoterol	5 600
9.	'p hydroxyphenyl orciprenaline' OR p AND hydroxyphenyl AND	1 665

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	('orciprenaline'/exp OR orciprenaline) OR 'p hydroxyphenylorciprenaline' OR p AND ('hydroxyphenylorciprenaline'/exp OR hydroxyphenylorciprenaline)	
10.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND ('hydrobromide'/exp OR hydrobromide)	119
11.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)	38
12.	'th 1165a'/exp OR 'th 1165a' OR 'th'/exp OR th AND 1165a OR th1165a	117
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5 899
14.	'ipratropium'/exp OR ipratropium	9 565
15.	'n isopropylatropine' OR n AND isopropylatropine	2
16.	'ipratropium'/exp OR ipratropium AND ('bromide'/exp OR bromide)	9 529
17.	'sch 1178' OR sch AND 1178 OR sch1178	139
18.	'sch 1000'/exp OR 'sch 1000' OR sch AND 1000 OR 'sch1000'/exp OR sch1000	12 897
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	13 587
Razem		
20.	#6 OR (#13 AND #19)	1 773
21.	#20 AND [embase]/lim	1 682

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania Cochrane – FEN/IPR_{exp} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)		
1.	(fenoterol – ipratropium)	0
2.	(fenoterol plus ipratropium bromide)	67
3.	(Iprafen OR Berodual OR Bronchodual OR Duovent)	102
4.	(Chiesi brand of fenoterol, ipratropium drug combination OR Boehringer Ingelheim brand of fenoterol, ipratropium drug combination)	2
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	150
6.	(Fenoterol)	887
7.	(Phenoterol)	15
8.	(p-Hydroxyphenyl-orciprenaline OR p Hydroxyphenyl orciprenaline OR p-Hydroxyphenylorciprenaline OR p Hydroxyphenylorciprenaline)	1
9.	(Fenoterol Hydrobromide)	62
10.	(Fenoterol Hydrochloride)	12
11.	(Th-1165a OR Th 1165a OR Th1165a)	11
12.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	894
13.	(ipratropium)	1 462
14.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	8
15.	(Ipratropium Bromide)	1 107
16.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	0
17.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	149
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1 566
Razem		
19.	#5OR(#12 AND #18)	363
20.	#19 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments	48
	#19 in TRIALS	315

Porównanie pośrednie (w ramach wskazania astmy oskrzelowej) – budezonid (refundowany komparator) vs ipratropium (komparator wspólny)

Tabela 74.

Strategia wyszukiwania PubMed – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budezonid)		
1.	"Budesonide"[Mesh]	3 563
2.	(Budesonide)	4 706
3.	(Pulmicort OR Horacort OR Rhinocort)	4 720
4.	#1 OR #2 OR #3	4 720
Komparator wspólny (ipratropium)		
5.	"Ipratropium"[Mesh]	1 731
6.	(Ipratropium)	2 330
7.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	2 330
8.	(Ipratropium Bromide)	2 330
9.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	2 330
10.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	2 356
11.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 356
Razem (budezonid vs ipratropium)		
12.	#4 AND #11	65

Tabela 75.

Strategia wyszukiwania Embase – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budezonid)		
1.	'budesonide'/exp OR budesonide	16 452
2.	'pulmicort'/exp OR pulmicort OR horacort OR 'rhinocort'/exp OR rhinocort	15 303
3.	#1 OR #2	16 465
Komparator wspólny (ipratropium)		
4.	'ipratropium'/exp OR ipratropium	9 569
5.	'n isopropylatropine' OR n AND isopropylatropine	2
6.	'ipratropium'/exp OR ipratropium AND ('bromide'/exp OR bromide)	9 533
7.	'sch 1178' OR sch AND 1178 OR sch1178	140
8.	'sch 1000'/exp OR 'sch 1000' OR sch AND 1000 OR 'sch1000'/exp OR sch1000	12 901
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	13 592
Razem (budezonid vs ipratropium)		
10.	#3 AND #9	1 685
11.	#10 AND [embase]/lim	1 673

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania Cochrane – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budezonid)		
1.	(Budesonide)	3 094
2.	(Pulmicort OR Horacort OR Rhinocort)	254
3.	#1 OR #2	3 111
Komparator wspólny (ipratropium)		
4.	(Ipratropium)	1 462
5.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	8
6.	(Ipratropium Bromide)	1 107
7.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	0
8.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	149
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1 566
Razem (budezonid vs ipratropium)		
10.	#3 AND #9	88
11.	#10 in TRIALS	38

Porównanie pośrednie (w ramach wskazania astmy oskrzelowej) – salmeterol/flutikazon (refundowany komparator) vs ipratropium (komparator wspólny)

Tabela 77.

Strategia wyszukiwania PubMed – SALM/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	"fluticasone, salmeterol drug combination" [Supplementary Concept]	231
2.	(fluticasone – salmeterol OR fluticasone propionate – salmeterol)	395
3.	(fluticasone + salmeterol)	333
4.	(fluticasone plus salmeterol)	138
5.	(fluticasone/ salmeterol)	112
6.	(fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination)	231
7.	(Seretide OR Advair)	277
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	520
9.	"fluticasone" [Supplementary Concept]	2 305
10.	(Flixonase)	3 378
11.	(fluticasone)	3 376
12.	(fluticasone propionate)	3 376
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	3 378
14.	"salmeterol" [Supplementary Concept]	1 601
15.	(salmeterol)	2 240
16.	(salmeterol xinafoate)	2 240
17.	#14 OR #15 OR #16	2 240
18.	#8 OR (#13 AND #17)	997
Komparator wspólny (ipratropium)		
19.	"Ipratropium"[Mesh]	1 731
20.	(Ipratropium)	2 330
21.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	2 330
22.	(Ipratropium Bromide)	2 330
23.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	2 330
24.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	2 356
25.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 356
Razem (salmeterol/flutikazon vs ipratropium)		
26.	#18 AND #25	39

Tabela 78.

Strategia wyszukiwania Embase – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	fluticasone, AND ('salmeterol'/exp OR salmeterol) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination	2 815
2.	'fluticasone salmeterol' OR 'fluticasone'/exp OR fluticasone AND 'propionate salmeterol'	186
3.	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND plus AND ('salmeterol'/exp OR salmeterol)	2 829
4.	'seretide'/exp OR seretide OR 'advair'/exp OR advair	2 532
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 150
6.	'fluticasone'/exp OR fluticasone	12 835
7.	'flixonase'/exp OR flixonase	5 635
8.	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND ('propionate'/exp OR propionate)	7 831
9.	#6 OR #7 OR #8	12 838
10.	'salmeterol'/exp OR salmeterol	8 966
11.	'salmeterol'/exp OR salmeterol AND xinafoate	1 308
12.	#10 OR #11	8 966
13.	#5 OR (#9 AND #12)	5 050
Komparator wspólny (ipratropium)		
14.	'ipratropium'/exp OR ipratropium	9 569
15.	'n isopropylatropine' OR n AND isopropylatropine	2
16.	'ipratropium'/exp OR ipratropium AND ('bromide'/exp OR bromide)	9 533
17.	'sch 1178' OR sch AND 1178 OR sch1178	140
18.	'sch 1000'/exp OR 'sch 1000' OR sch AND 1000 OR 'sch1000'/exp OR sch1000	12 901
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	13 592
Razem (salmeterol/flutikazon vs ipratropium)		
20.	#13 AND #19	1 060
21.	#20 AND [embase]/lim	1 050

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania Cochrane – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	(fluticasone, salmeterol drug combination)	410
2.	(fluticasone – salmeterol OR fluticasone propionate – salmeterol)	0
3.	(fluticasone plus salmeterol)	218
4.	(fluticasone propionate, salmeterol xinafoate drug combination)	22
5.	(Seretide OR Advair)	162
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	573
7.	(fluticasone)	3 201
8.	(Flixonase)	13
9.	(fluticasone propionate)	2 217
10.	#7 OR #8 OR #9	3 205
11.	(salmeterol)	2 148
12.	(salmeterol xinafoate)	157
13.	#11 OR #12	2 148
14.	#6 OR (#10 AND #13)	1 147
Komparator wspólny (ipratropium)		
15.	(Ipratropium)	1 462
16.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	8
17.	(Ipratropium Bromide)	1 107
18.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	0
19.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	149
20.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1 566
Razem (salmeterol/flutikazon vs ipratropium)		
21.	#14 AND #20	66
22.	#21 in TRIALS	33

Porównanie pośrednie (w ramach wskazania astmy oskrzelowej) – budesonid (refundowany komparator) vs placebo (komparator wspólny)

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania PubMed – BUD vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 2.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budesonid)		
1.	budesonide	4768
2.	pulmicort OR horacort OR rhinocort	4784
3.	#1 OR #2	4784
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
4.	placebo	175756
5.	placebos	33452
6.	#4 OR #5	175756
Łącznie budesonid vs placebo		
7.	#3 AND #6	851
Problemi zdrowotny (astma)		
8.	asthma	146347
9.	"Asthma"[Mesh]	105662
10.	asthmas	146353
11.	asthma bronchial	146347
12.	asthma bronchiale	277
13.	asthma pulmonale	95
14.	asthmatic	149022
15.	bronchus asthma	7209
16.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	149028
Razem		
16.	#7 AND #16	491
17.	#16 AND [1999-2014] AND [randomized controlled trial]	232

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania Embase – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 2.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	fluticasone, AND ('salmeterol'/exp OR salmeterol) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination	2857
2.	'fluticasone salmeterol' OR 'fluticasone'/exp OR fluticasone AND 'propionate salmeterol'	191
3.	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND plus AND ('salmeterol'/exp OR salmeterol)	2877
4.	'seretide'/exp OR seretide OR 'advair'/exp OR advair	2574
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4220
6.	'fluticasone'/exp OR fluticasone	13001
7.	'flixonase'/exp OR flixonase	5694
8.	'fluticasone'/exp OR fluticasone AND ('propionate'/exp OR propionate)	7931
9.	#6 OR #7 OR #8	13004
10.	'salmeterol'/exp OR salmeterol	9070
11.	'salmeterol'/exp OR salmeterol AND xinafoate	1328
12.	#10 OR #11	9070
13.	#5 OR (#9 AND #12)	5129
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
14.	'placebo'/exp OR 'placebo'	336636
15.	'placebos'	2312
16.	#14 OR #15	336997
Łącznie salmeterol/flutikazon vs placebo		
17.	#13 AND #16	1102
Problem zdrowotny (astma)		
18.	'asthma'/exp OR asthma	227152
19.	'asthmas'	168
20.	'asthma bronchial'	260
21.	'asthma bronchiale'	2480
22.	'asthma pulmonale'	0
23.	'asthmatic'	34223
24.	'bronchus asthma'	1
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	228878
Razem		
26.	#17 AND #25	658
27.	#26 AND [randomized controlled trial]/lim	151
28.	#27 AND [embase]/lim	146

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania Cochrane – BUD vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 2.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budezonid)		
1.	budesonide	3109
2.	pulmicort OR horacort OR 'rhinocort'	254
3.	#1 OR #2	3126
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
4.	'placebo'/exp OR 'placebo'	157703
5.	'placebos'	157703
6.	#4 OR #5	157703
Łącznie budezonid vs placebo		
7.	#3 AND #6	1050
Problem zdrowotny (astma)		
8.	asthma	23038
9.	asthmas	23038
10.	asthma bronchial	4870
11.	asthma bronchiale	209
12.	asthma pulmonale	15
13.	asthmatic	6657
14.	bronchus asthma	769

15.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 or #15	24011
Razem		
16.	#7 AND #15 AND [1999-2014] AND [randomized controlled trial]	320

Porównanie pośrednie (w ramach wskazania astmy oskrzelowej) – salmeterol/flutikazon (refundowany komparator) vs placebo (komparator wspólny)

Tabela 83.
Strategia wyszukiwania PubMed – SALM/FLU vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 3.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	fluticasone and salmeterol and drug and combination	720
2.	(fluticasone salmeterol) OR fluticasone AND (propionate salmeterol)	428
3.	fluticasone AND plus AND salmeterol	141
4.	seretide OR advair	290
5.	(combination AND drug AND salmeterol AND fluticasone) OR (fluticasone salmeterol OR fluticasone AND propionate salmeterol) OR (fluticasone AND plus AND salmeterol) OR (seretide OR advair)	882
6.	fluticasone	3431
7.	flixonase	3433
8.	propionate	27998
9.	(fluticasone and propionate) OR (flixonase) OR (fluticasone)	3435
10.	salmeterol	2478
11.	xinafoate	147
12.	salmeterol OR (salmeterol AND xinafoate)	2478
13.	#9 AND #12	1014
14.	#13 OR #5	1027
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
15.	placebo	175756
16.	placebos	33452
17.	#15 OR #16	175756
Łącznie salmeterol/flutikazon vs placebo		
18.	#14 AND #17	191
Problem zdrowotny (astma)		
19.	asthma	146347
20.	"asthma"[Mesh]	105662
21.	asthmas	146353
22.	asthma bronchial	146347
23.	asthma bronchiale	277
24.	asthma pulmonale	95
25.	asthmatic	149022
26.	bronchus asthma	7209
27.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 or #25 or #26	149028
Razem		
28.	#18 AND #27	96
29.	#28 AND [randomized controlled trial]	58

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania Embase – SAL/FLU vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 3.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (budezonid)		
1.	'budesonide'/exp OR budesonide	16629
2.	'pulmicort'/exp OR pulmicort OR horacort OR 'rhinocort'/exp OR rhinocort	15458
3.	#1 OR #2	16462
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
4.	'placebo'/exp OR 'placebo'	336636
5.	'placebos'	2312

6.	#4 OR #5	336997
Łącznie budezonid vs placebo		
7.	#3 AND #6	3200
Problem zdrowotny (astma)		
8.	'asthma'/exp OR asthma	227152
9.	'asthmas'	168
10.	'asthma bronchial'	260
11.	'asthma bronchiale'	2480
12.	'asthma pulmonale'	0
13.	'asthmatic'	34223
14.	'bronchus asthma'	1
15.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	228878
Razem		
16.	#7 AND #15	1696
17.	#16 AND [1999-2014]/py	1466
18.	#17 AND [randomized controlled trial]/lim	471
19.	#18 AND [embase]/lim	455

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania Cochrane – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 6.10.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Komparator (salmeterol/flutikazon)		
1.	fluticasone and salmeterol and drug and combination	417
2.	(fluticasone salmeterol) OR fluticasone AND (propionate salmeterol)	1111
3.	fluticasone AND plus AND salmeterol	223
4.	seretide OR advair	164
5.	(combination AND drug AND salmeterol AND fluticasone) OR (fluticasone salmeterol OR fluticasone AND propionate salmeterol) OR (fluticasone AND plus AND salmeterol) OR (seretide OR advair)	1159
6.	fluticasone	3232
7.	flixonase	13
8.	propionate	3268
9.	#6 AND #8	2236
10.	#6 OR #7 OR #9	3236
11.	salmeterol	2162
12.	xinafoate	160
13.	#11 OR (#11 AND #12)	2162
14.	#10 AND #13	1111
15.	#14 OR #5	1159
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)		
16.	placebo	157703
17.	placebos	157703
18.	#16 OR #17	157703
Łącznie salmeterol/flutikazon vs placebo		
19.	#15 AND #18	272
Problem zdrowotny (astma)		
20.	asthma	23038
21.	asthmas	23038
22.	asthma bronchial	4870
23.	asthma bronchiale	209
24.	asthma pulmonale	15
25.	asthmatic	6657
26.	bronchus asthma	769
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	24011

Razem		
28.	#19 AND #27	187
29.	#28 AND [randomized controlled trial]	103

13.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych

Tabela 86.

Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
CRD (ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>)	(fenoterol and ipratropium)	8
NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
CADTH (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	(fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	8
AHRQ (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	5
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	2
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	4
INAHTA (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
SBU (ang. <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0

Tabela 87.

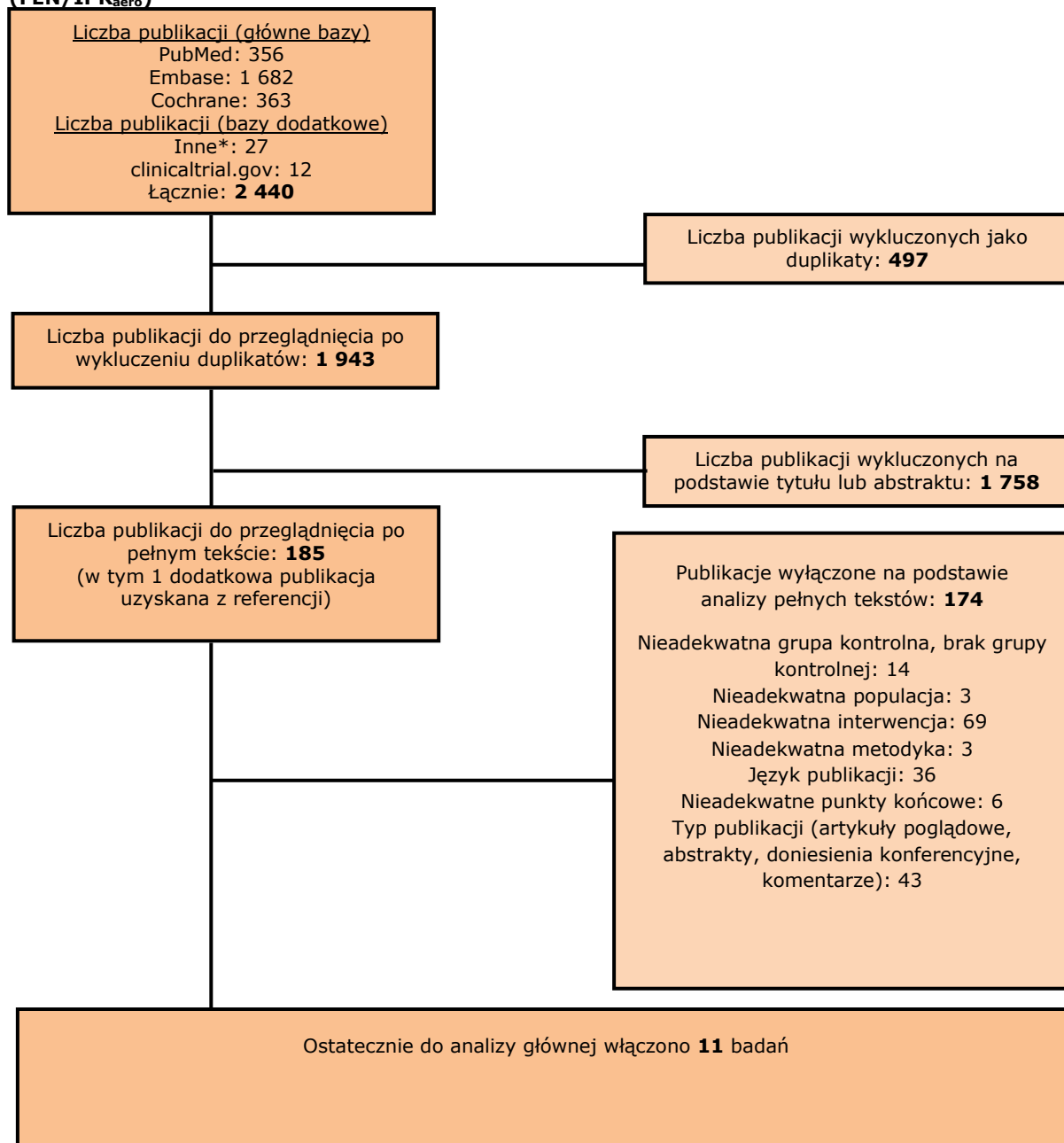
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
www.clinicaltrials.gov	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	12

13.3. Diagram wyszukiwania publikacji (PRISMA)

Wykres 1.

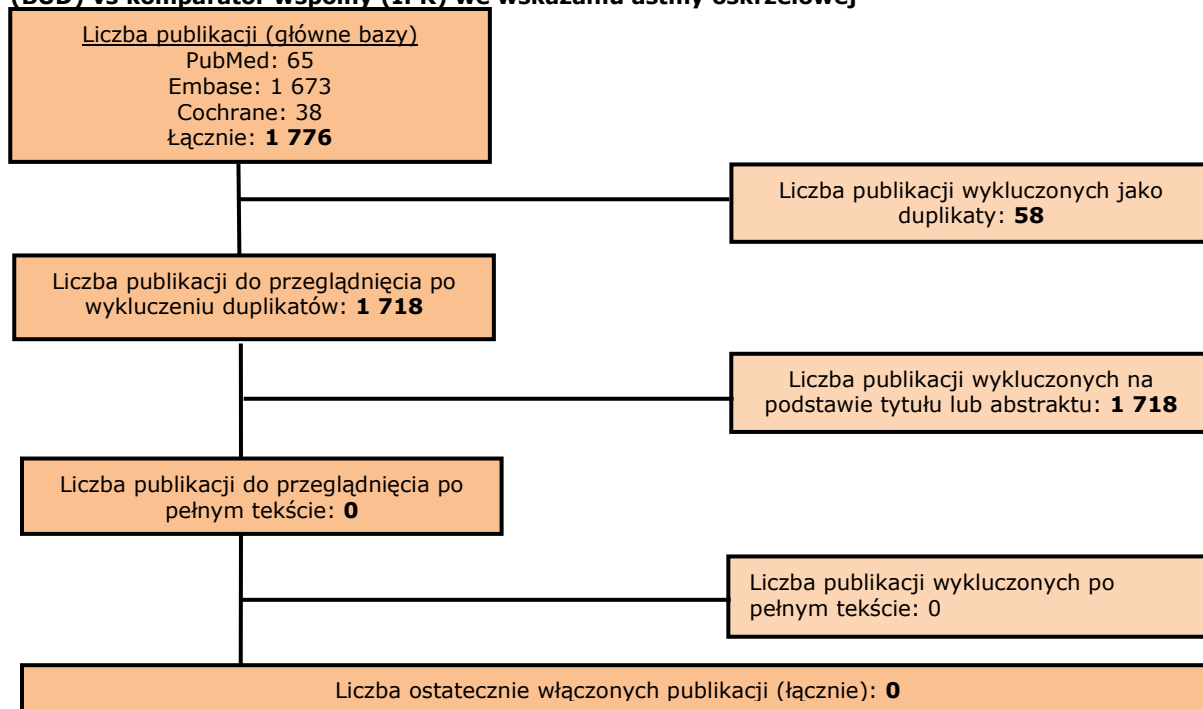
Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero})



*Inne bazy: CRD – 8, CADTH – 8, AHRQ – 5, EMA – 2, FDA – 4

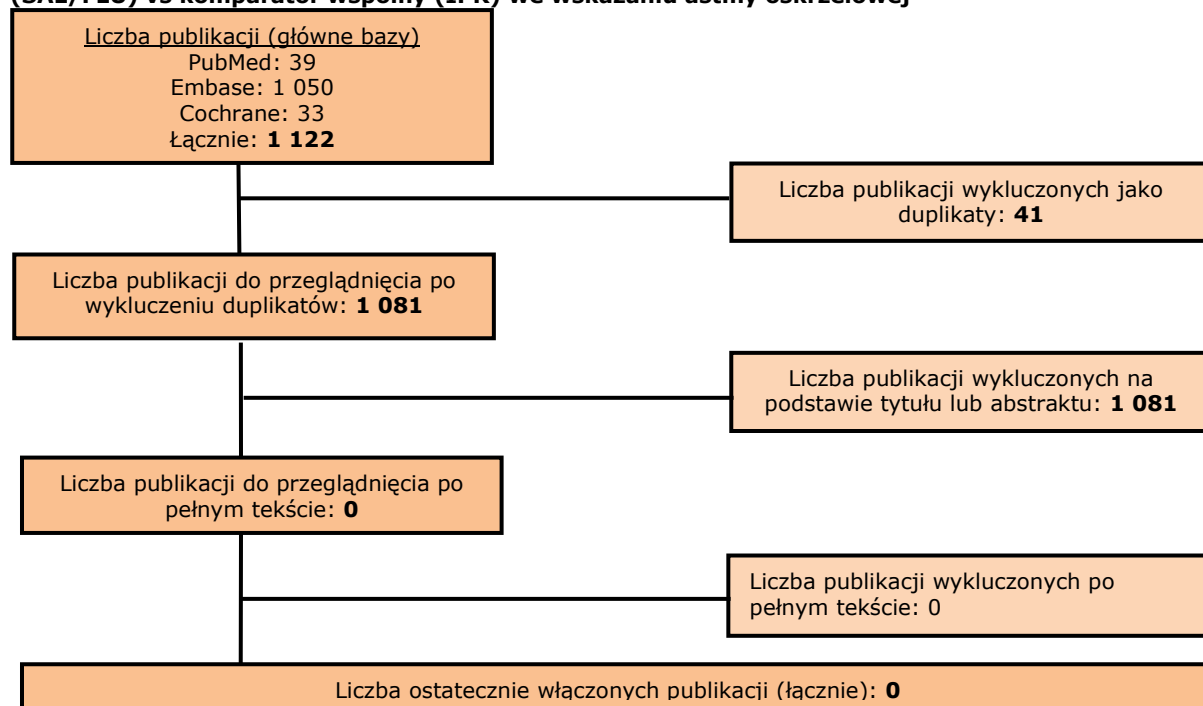
Wykres 2.

Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (BUD) vs komparator wspólny (IPR) we wskazaniu astmy oskrzelowej



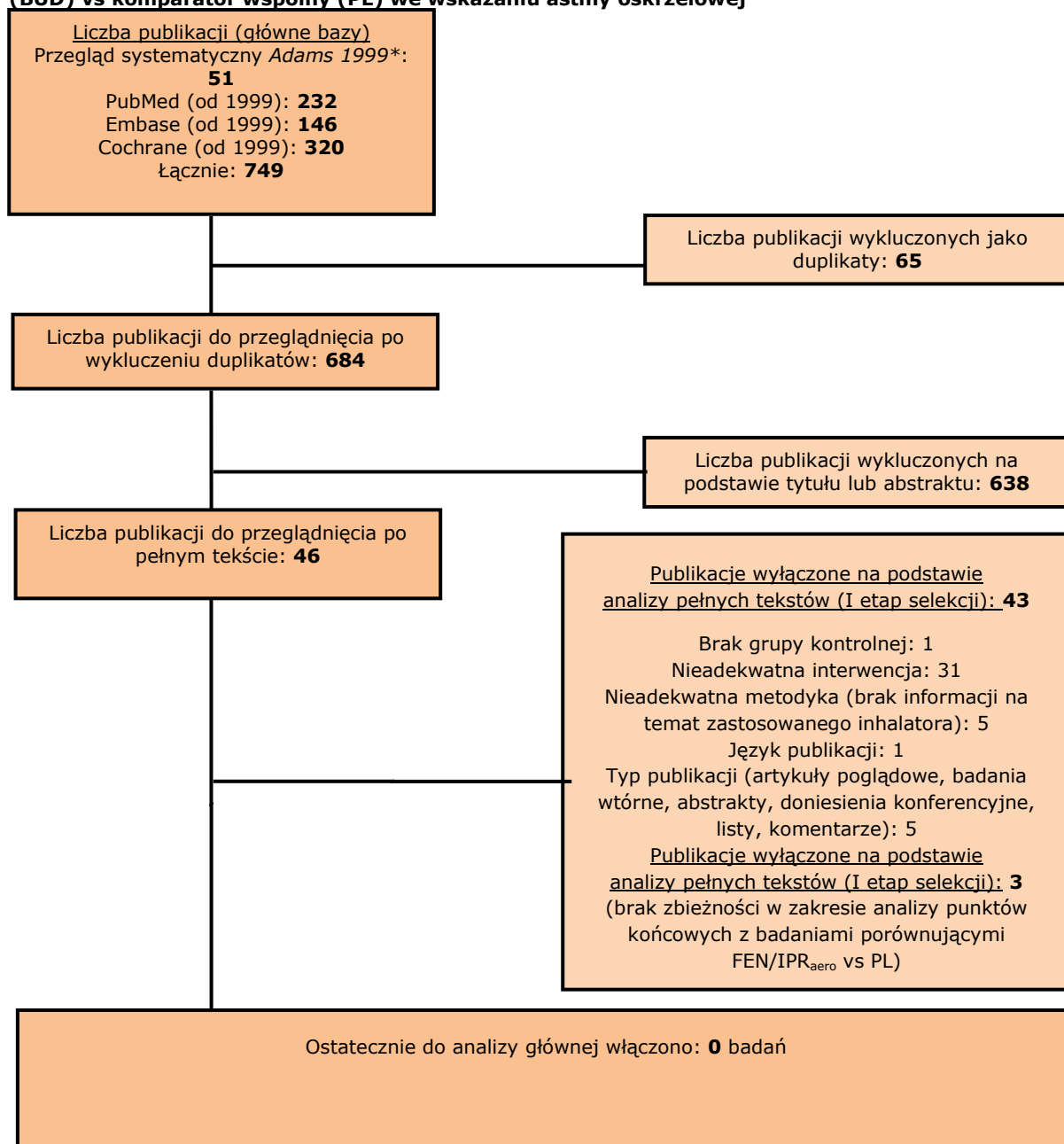
Wykres 3.

Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (SAL/FLU) vs komparator wspólny (IPR) we wskazaniu astmy oskrzelowej



Wykres 4.

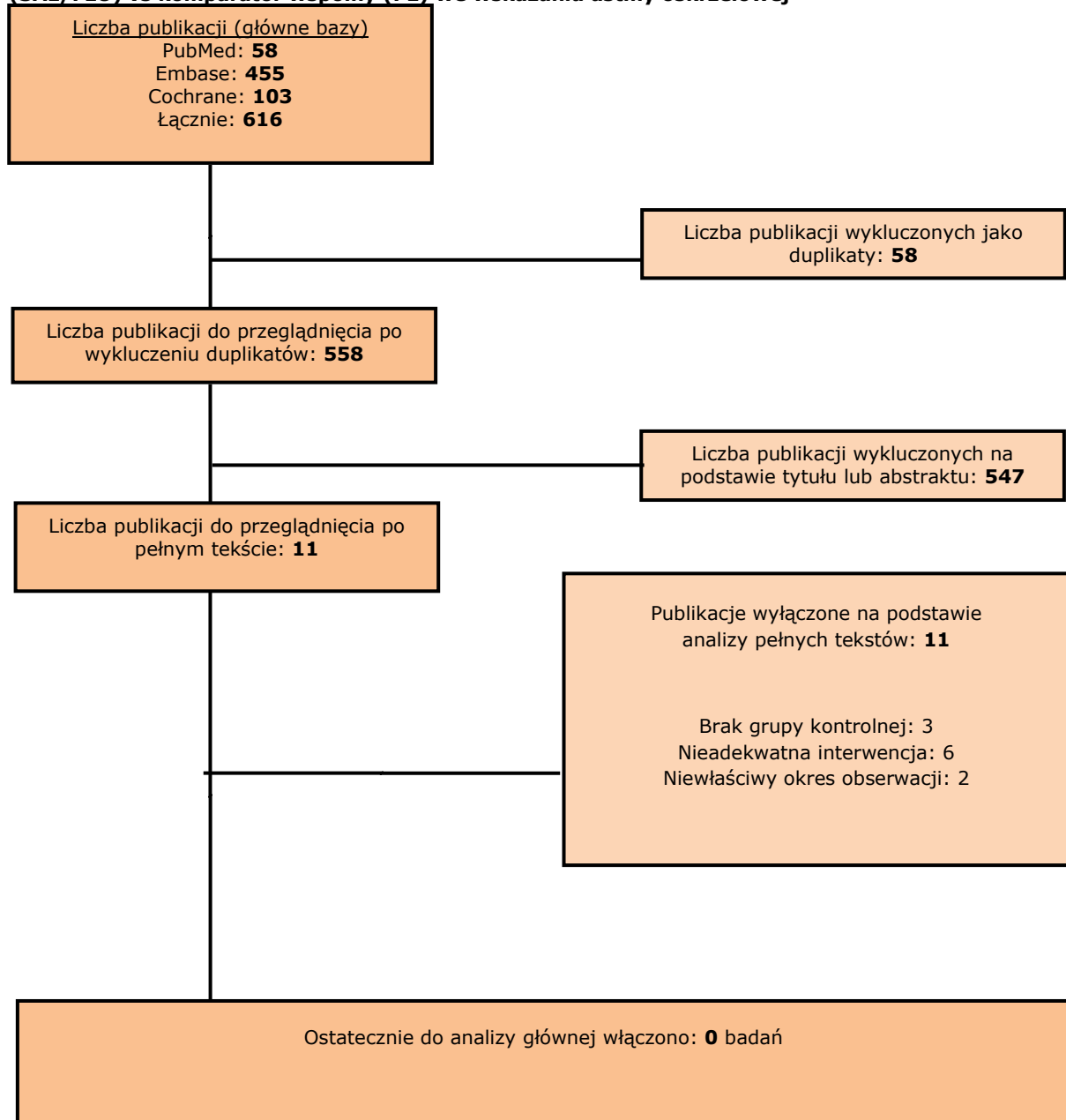
Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (BUD) vs komparator wspólny (PL) we wskazaniu astmy oskrzelowej



*Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD003274.

Wykres 5.

Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (SAL/FLU) vs komparator wspólny (PL) we wskazaniu astmy oskrzelowej



13.4. Porównanie pośrednie FEN/IPR_{aero} z BUD oraz SAL/FLU przez wspólny komparator - PL

Ze względu na brak badań porównujących *head-to-head* FEN/IPR_{aero} względem BUD oraz SAL/FLU przeprowadzono próbę przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

W związku z tym przeprowadzono wyszukiwanie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} vs BUD oraz FEN/IPR_{aero} vs SAL/FLU przez wspólny komparator: placebo, spełniających następujące kryteria:

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dzieci w wieku powyżej 6 lat oraz dorośli pacjenci z astmą oskrzelową (opis jak przy wyszukiwaniu pierwotnym: Rozdział 4.3);
- **interwencja:** BUD oraz SAL/FLU w postaci aerozolu do inhalacji, podawane w formie MDI (opis jak w wyszukiwaniu pierwotnym: Rozdział 4.3);
- **komparator:** placebo w postaci aerozolu do inhalacji, podawane w formie MDI;
- **punkty końcowe dotyczące skuteczności:** FEV₁, PEF, PD₂₀ FEV₁, FVC, FMF, MEF_{25, 50, 75} (zidentyfikowane na podstawie badań porównujących FEN/IPR_{aero} vs PL)
- **typ badania:** badania RCT;
- **czas trwania badania:** poniżej dwóch tygodni (**badania trwające powyżej 2 tygodni były odrzucane na etapie selekcji abstraktów**)
- **inne:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym (Rozdział 4.3).

Kryteria wykluczenia:

- **populacja:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym (Rozdział 4.3);
- **interwencja:** BUD lub SAL/FLU w postaci np. roztworu do inhalacji czy proszku do inhalacji lub w postaci innego inhalatora np. nebulizer (opis jak w wyszukiwaniu pierwotnym: Rozdział 4.3);
- **komparator:** placebo w postaci np. roztworu do inhalacji czy proszku do inhalacji lub w postaci innego inhalatora np. nebulizer;
- **metodyka:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym (Rozdział 4.3);
- **inne:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym (Rozdział 4.3).

Przeprowadzenie wiarygodnego, pośredniego porównania FEN/IPR_{aero} vs BUD oraz SAL/FLU przez wspólny komparator możliwe jest, jeżeli badania źródłowe nie wykazują istotnej heterogeniczności w zakresie czynników potencjalnie wpływających na wyniki leczenia, tj. metodyki badań, charakterystyki populacji uwzględnionych w badaniach, charakterystyki zastosowanych interwencji i sposobu oceny wyników (definicje punktów końcowych, okres obserwacji).

Badania pierwotne, w których FEN/IPR_{aero} porównywany jest z placebo w populacji pacjentów z astmą oskrzelową, zidentyfikowane zostały na podstawie analizy badań włączonych do niniejszego przeglądu (analiza efektywności klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa) oraz na podstawie

selekcji pełnych tekstów publikacji posiadających status badań wykluczonych z niniejszego przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę 6 zidentyfikowanych prób klinicznych (*Salat 1987, Bonsignore 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Jędryś 1994, Russo 1986*), w których FEN/IPR_{aero} porównywany jest z placebo w populacji pacjentów z astmą oskrzelową.

Tabela 88.

Zestawienie badań: FEN/IPR_{aero} vs PL (Salat 1987, Bonsignore 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Jędrys 1994, Russo 1986)

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Schemat leczenia	Punkty końcowe
Salat 1987 [1]	Badanie nierandomizowane, z grupą kontrolną	Pacjenci ze stabilną astmą oskrzelową, ze średnią wieku: 32,1 lat N = 28 pacjentów	Fenoterol/ipratropium: 50 µg/20 µg oraz placebo, wziewnie za pomocą inhalatora MA (<i>metered aerosol</i>): 1 rozpylenie Czas trwania badania: 4 dni	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ (wskaźnik FEV₁ analizowano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków (średnia zmiana z wykresu, brak SD); • Zdarzenia niepożądane (ból głowy, drżenia).
Bonsignore 1986 [2]	Badanie RCT, <i>double-blind, cross-over</i>	Pacjenci ambulatoryjni z astmą, z trwającymi atakami astmatycznymi, wykazanymi na podstawie wartości wskaźnika FEV ₁ < 80% przewidywanej wartości N=16 pacjentów	Fenoterol/ipratropium w dawce 100 µg/40 µg: 2 rozpylenia FEN/IPR _{aero} + 2 rozpylenia placebo vs 4 rozpylenia FEN/IPR _{aero} vs 4 rozpylenia placebo Forma podawania: wziewnie za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>) Czas trwania badania: 3 dni	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ (wskaźnik FEV₁ analizowano po 30, 60, 180 oraz 420 min. po zastosowaniu leków (średnia końcowa z wykresu, brak SD); • PEF (wskaźnik PEF analizowano po 30, 60, 180 oraz 420 min. po zastosowaniu leków (średnia końcowa z wykresu, brak SD); • Zdarzenia niepożądane.
Carnimeo 1986 [4]	RCT, <i>double-blind</i>	Pacjenci z astmą, w wieku: 13-50 lat, wrażliwi na karbachol, z FEV ₁ nie gorszym niż 90% przewidywanej wartości N = 12 pacjentów	Fenoterol/ipratropium: 100 µg/40 µg oraz placebo, wziewnie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>): 2 rozpylenia Czas trwania badania: 4 dni	<ul style="list-style-type: none"> • PD₂₀ FEV₁ (oznacza taką wysokość dawki karbacholu, która jest wystarczająca do zmniejszanie wartości FEV₁ o 20%). Ocena po 2 godz. oraz po 5 godz., wynik w postaci średniej wartości końcowej oraz SD)
Crimi 1986 [3]	RCT, <i>double-blind</i>	Pacjenci z astmą oskrzelową atopową, w wieku: 15-53 lat, z FEV ₁ nie mniejszym niż 20% przewidywanej normalnej wartości N = 26 pacjentów	Fenoterol/ipratropium: 100 µg/40 µg oraz placebo, wziewnie za pomocą inhalatora MDA (<i>metered-dose aerosol</i>): 2 rozpylenia Czas trwania badania: 4 dni	<ul style="list-style-type: none"> • PD₂₀ FEV₁ (oznacza taką wysokość dawki histaminy, która jest wystarczająca do zmniejszanie wartości FEV₁ o 20%). Ocena po 2 godz. oraz po 5 godz., wynik w postaci średniej wartości końcowej

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Schemat leczenia	Punkty końcowe (wykres, brak SD)
Jędrys 1994 [2]	RCT, pojedynczo zaślepienie (<i>single-blind</i>)	Dzieci w wieku 8-15 lat, z astmą oskrzelową o umiarkowanym nasileniu N = 59 pacjentów	Fenoterol/ipratropium: 50 µg/20 µg oraz placebo, wziewnie: 1 rozpylenie za pomocą inhalatora MDI (<i>metered-dose inhaler</i>) Czas trwania badania: 1 dzień (ocena dokonywana była do 11 godz. po podaniu ocenianych leków)	<ul style="list-style-type: none"> • PEF (wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD); • MEF_{25, 50, 75} (wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD).
Russo 1986 [6]	Badanie nierandomizowane, z grupą kontrolną	Dzieci w wieku 6-15 lat, z astmą indukowaną wysiłkiem N = 30 pacjentów	Fenoterol/ipratropium: 50 µg/20 µg (1 rozpylenie/10 kg masy ciała, max. do 4 rozpyleń) oraz placebo, wziewnie za pomocą inhalatora Czas trwania badania: 3 dni	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ (wskaźnik FEV₁ analizowano po 1, 5, 10, 15, 20, 25 oraz 30 min. (średnia końcowa z wykresu, brak SD – brak możliwości odczytania); • FVC (wskaźnik FVC analizowano po 1, 5, 10, 15, 20, 25 oraz 30 min. (średnia końcowa z wykresu, brak SD – brak możliwości odczytania); • FMF (wskaźnik FVC analizowano po 1, 5, 10, 15, 20, 25 oraz 30 min. (średnia końcowa z wykresu, brak SD – brak możliwości odczytania).

13.4.1. Zestawienie danych dotyczących porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} z BUD przez wspólny komparator - PL

W przypadku porównania BUD z PL selekcja pełnych tekstów publikacji przebiegała dwuetapowo.

W I etapie – analizowano badania pod kątem zgodności populacji oraz interwencji i komparatora z przedstawionymi kryteriami włączenia.

W II etapie – badania spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji oraz interwencji i komparatora analizowano pod kątem zbieżności ze zidentyfikowanymi badaniami, w których FEN/IPR_{aero} porównywane jest z PL, w zakresie oceny punktów końcowych.

Z uwagi na odnalezienie w ramach wyszukiwania wstępnego wysokiej jakości przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration – Adams 1999* [10], porównującego leczenie budezonidem z placebo w populacji dzieci i dorosłych z astmą, wyszukiwanie własne przeprowadzono jako aktualizację wspomnianego przeglądu. W związku z tym, na potrzeby przeglądu własnego, badań opublikowanych do 1999 roku włącznie poszukiwano wśród publikacji włączonych do przeglądu systematycznego *Adams 1999*, a dla okresu 1999-10.2014 przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające - *de novo*.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla budezonidu zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej (placebo), typu badań (badania randomizowane) oraz jednostki chorobowej (astma).

Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku (rozdział 13.1).

W poniższej tabeli zestawiono badania, w których BUD porównywany jest z placebo, wraz z przedstawieniem powodów wykluczenia (I etap selekcji).

Tabela 89.
Zestawienie badań wykluczonych: BUD vs PL

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
1.	O'Connor BJ, Ridge SM, Barnes PJ, Fuller RW. Greater effect of inhaled budesonide on adenosine 5'-monophosphate-induced than on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. <i>American Review of Respiratory Disease</i> 1992;146(3):560-4.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
2.	Paggiaro PL, Dente FL, Morelli MC, Bancalari L, Di Franco A, Giannini D, et al. Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics. <i>American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine</i> 1994;149(6):1447-51.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
3.	Wong CS, Wahedna I, Pavord ID, Tattersfield AE. Effect of regular terbutaline and budesonide on bronchial reactivity to allergen challenge. <i>American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine</i> 1994;150(5 Pt 1):1268-73.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
4.	Cockcroft DW, Swystun VA, Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 1995;152 (5 Pt 1):1485-9.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
5.	de Jong JW, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. <i>American</i>	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
	Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1996;153 (1):70-5.	
6.	Gauvreau GM, Doctor J, Watson RM, Jordana M, O'Byrne PM. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1996;154 (5):1267-71.	Brak informacji na temat formy podania (np. roztwór do inhalacji, proszek do inhalacji, aerozol do inhalacji)
7.	Kidney JC, Boulet LP, Hargreave FE, et al. Evaluation of single-dose inhaled corticosteroid activity with an allergen challenge model. Journal of Allergy & Clinical Immunology 1997;100(1):65-70.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
8.	Swystun VA, Bhagat R, Kalra S, Jennings B, Cockcroft DW. Comparison of 3 different doses of budesonide and placebo on the early asthmatic response to inhaled allergen. Journal of Allergy & Clinical Immunology 1998;102(3):363-7.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
9.	Yates DH, Worsdell M, Barnes PJ. Effect of an inhaled glucocorticosteroid on mast cell and smooth muscle beta 2 adrenergic tolerance in mild asthma. Thorax 1998;53(2): 110-3.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
10.	Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. Acta Paediatr. 1999 Aug;88(8):835-40.	Niewłaściwa interwencja oraz populacja (zastosowanie w innej formie: roztwór do inhalacji oraz dzieci w wieku: 2-12 lat, brak oddzielnych wyników dla populacji powyżej 6 roku życia)
11.	Derom E, Van Schoor J, Verhaeghe W, Vincken W, Pauwels R. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jul;160(1):157-61. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
12.	Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. Thorax. 1999 Feb;54(2):108-14.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
13.	Aziz I, Lipworth BJ. Chest. 1999 Mar;115(3):623-8. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
14.	Wood LJ, Sehmi R, Gauvreau GM, Watson RM, Foley R, Denburg JA, O'byrne PM. Am J Respir Crit Care Med. 1999 May;159(5 Pt 1):1457-63. An inhaled corticosteroid, budesonide, reduces baseline but not allergen-induced increases in bone marrow inflammatory cell progenitors in asthmatic subjects.	Brak informacji na temat formy podania (np. roztwór do inhalacji, proszek do inhalacji, aerozol do inhalacji)
15.	Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ: Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers asthmatic adults. Chest 2000, 118: 1049-1058.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
16.	Gauvreau GM, Wood LJ, Sehmi R, Watson RM, Dorman SC, Schleimer RP et al.: The effects of inhaled budesonide on circulating eosinophil progenitors and their expression of cytokines after allergen challenge in subjects with atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000, 162: 2139-2144.	Typ publikacji (badanie wtórne)
17.	Gauvreau GM, Sulakvelidze I, Watson RM, Inman MD, Rerecich TJ, O'Byrne PM. Effects of once daily dosing with inhaled budesonide on airway hyperresponsiveness and airway inflammation following repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. Clin Exp Allergy. 2000 Sep;30(9):1235-43.	Brak informacji na temat formy podania (np. roztwór do inhalacji, proszek do inhalacji, aerozol do inhalacji)
18.	Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jan;163(1):32-6.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
19.	de Kluijver J, Evertse CE, Schruppf JA, van der Veen H, Zwinderman AH, Hiemstra PS, Rabe KF, Sterk PJ. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Aug 1;166(3):294-300.	Brak informacji na temat formy podania (np. roztwór do inhalacji, proszek do inhalacji,

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
	Asymptomatic worsening of airway inflammation during low-dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids.	aerozol do inhalacji)
20.	Gauvreau GM, Inman MD, Kelly M, Watson RM, Dorman SC, O'Byrne PM. Increased levels of airway neutrophils reduce the inhibitory effects of inhaled glucocorticosteroids on allergen-induced airway eosinophils. <i>Can Respir J</i> . 2002 Jan-Feb;9(1):26-32.	Typ publikacji (badanie wtórne)
21.	Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD, O'Byrne PM. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2002 Nov 1;166(9):1212-7. Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
22.	Buchvald F, Eiberg H, Bisgaard H. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2003 Dec;33(12):1735-40. Heterogeneity of FeNO response to inhaled steroid in asthmatic children.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
23.	Buchvald F, Eiberg H, Bisgaard H. Heterogeneity of FeNO response to inhaled steroid in asthmatic children. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2003 Dec;33(12):1735-40.	Niewłaściwa interwencja (porównanie: montelukast vs salmeterol vs placebo; budesonid podawany u wszystkich pacjentów)
24.	Milani GKM, Rosario Filho NA, Riedi CA, Figueiredo BC: Nebulized budesonide to treat acute asthma in children. <i>J Pediatr</i> 2004, 80: 106-112.	Język publikacji (język hiszpański)
25.	Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE: Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. <i>Thorax</i> 2004, 59: 26-30.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
26.	Masoli M, Williams M, Weatherall M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the budesonide/formoterol combination inhaler. <i>Respir Med</i> . 2006 Jan;100(1):20-5. Epub 2005 Jun 3.	Niewłaściwa interwencja (porównanie budezonidu/formoterolu z placebo)
27.	Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF: Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. <i>Respir Med</i> 2005, 99: 200-207.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
28.	Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, Iscan M, Ozcay S.J Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic children. <i>Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2005;15(3):197-200.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: roztwór do inhalacji)
29.	Subbarao P, Dorman SC, Rerecich T, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2005 Apr;115(4):745-50.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
30.	Belda J, Parameswaran K, Lemièrre C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. <i>Can Respir J</i> . 2006 Apr;13(3):129-33.	Brak grupy kontrolnej (placebo)
31.	Duong M, Gauvreau G, Watson R, Obminski G, Strinich T, Evans M, Howie K, Killian K, O'Byrne PM. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and alone when given directly after allergen challenge. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2007 Feb;119(2):322-7. Epub 2006 Dec 4.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
32.	van Dalen CJ, Aldridge RE, Chan T, Senthilmohan R, Hancox RJ, Cowan JO, Taylor DR, Town GI, Kettle AJ. Bromotyrosines in sputum proteins and treatment effects of terbutaline and budesonide in asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2009 Oct;103(4):348-53.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
33.	Kelly MM, O'Connor TM, Leigh R, Otis J, Gwozd C, Gauvreau GM, Gaudie J, O'Byrne PM. J. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. <i>Allergy Clin Immunol</i> . 2010 Feb;125(2):349-356.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
34.	Korenblat PE, Rosenwasser LJ. Budesonide/formoterol	Typ publikacji (artykuł)

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
	pressurized metered-dose inhaler for patients with persistent asthma. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2010 May-Jun;31(3):190-202.	poglądowy)
35.	LaForce C, Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, Andersson TLG: Effect on pulmonary function of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide by age group in randomized, controlled trials of patients with asthma. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2010, 31: 167.	Typ publikacji (abstrakt/badanie wtórne)
36.	Lötvall J, Palmqvist M, Arvidsson P. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2011 Oct 31;1(1):12. Comparing the effects of two inhaled glucocorticoids on allergen-induced bronchoconstriction and markers of systemic effects, a randomised cross-over double-blind study.	Brak informacji na temat formy podania (np. roztwór do inhalacji, proszek do inhalacji, aerozol do inhalacji)
37.	Duong M, Amin R, Baatjes AJ, Kritzing F, Qi Y, Meghji Z et al.: The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012, 130: 535-539.	Typ publikacji (list do wydawcy)
38.	Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, Zhan JY, Sun LH, Huang SK, Yang CZ, Zhong N. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Respirology.</i> 2013 Nov;18 Suppl 3:47-52.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: roztwór do inhalacji)
39.	Rudiger JJ, Gencay M, Yang JQ, Bihl M, Tamm M, Roth M: Fast beneficial systemic anti-inflammatory effects of inhaled budesonide and formoterol on circulating lymphocytes in asthma. <i>Respirology</i> 2013, 18: 840-847.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator Turbuhaler DPI)
40.	Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamedi N, Al-Tannir M, Riaz M, Umetsu DT, Al-Tamimi S. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. <i>Chest.</i> 2014 Apr;145(4):772-8.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: roztwór do inhalacji)
41.	Arulparithi CS, Babu TA, Ravichandran C, Santhanam I, Sathyamurthi B, Parivathini S, Hemachitra J. Efficacy of Nebulised Budesonide versus Oral Prednisolone in Acute Severe Asthma. <i>Indian J Pediatr.</i> 2014 Jun 7. [Epub ahead of print]	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: roztwór do inhalacji)
42.	Berger WE, Gillen M, Eckerwall G, Uryniak T, Trudo FJ, Lampl KL. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2014 Mar-Apr;35(2):134-40. Bronchodilator effect of single-dose formoterol administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma aged 6 to <12 years receiving budesonide.	Niewłaściwa interwencja (budezonid we wszystkich grupach)
43.	Mendes ES, Rebolledo P, Campos M, Wanner A. Ann. Immediate antiinflammatory effects of inhaled budesonide in patients with asthma. <i>Am Thorac Soc.</i> 2014 Jun;11(5):706-11	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: inhalator DPI)*

*Dane z ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01219738

W II etapie selekcji: zidentyfikowano 3 badania RCT porównujące BUD vs PL w analizowanym wskazaniu (Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993, Clark 1997). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wybranych badań (BUD vs PL) wraz z oceną zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego (FEN/IPR_{aero} vs BUD, poprzez wspólny komparator – placebo).

Tabela 90.

Zestawienie badań, w których BUD porównywany jest z PL (Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993, Clark 1997) wraz z oceną zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego (FEN/IPR_{aero} vs BUD, przez wspólny komparator – PL)

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Schemat leczenia	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – PL, w których FEN/IPR _{aero} porównywany jest z PL*	Wnioski
Engel 1991 [7]	RCT, double-blind, cross-over	Dorośli pacjenci (25-63 lat) ze stabilną postacią astmy N = 30 pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Budezonid 1 600 µg (8 rozpyleń/200 µg) z inhalatora MDI z komorą inhalacyjną (Nebuhaler®) Placebo z inhalatora MDI z komorą inhalacyjną (Nebuhaler®) <p>Ocena dokonywana była do 9 godz. po podaniu ocenianych leków</p>	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁): średnia wartość końcowa oraz SE; FEV₁ (% wartości przewidywanej); PEV (% wartości przewidywanej); Pole pod krzywą AUC (FEV₁); Natężona pojemność życiowa (FVC): średnia wartość końcowa oraz SE; Szczytowy przepływ wydechowy (PEF): średnia wartość końcowa oraz SE; Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF_{25, 50, 75}): średnia wartość końcowa oraz SE. <p>Powyższe parametry analizowano po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oraz 9 godz. po podaniu leków.</p>	<p>Badania <i>Salat 1987</i> oraz badanie <i>Bonsignore 1986</i> (zbieżna populacja)</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie <i>Salat 1987</i>: FEV₁ W badaniu <i>Salat 1987</i> wskaźnik FEV₁ analizowano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD). Badanie <i>Bonsignore 1986</i>: FEV₁ oraz PEF W badaniu <i>Bonsignore 1986</i> wskaźnik FEV₁ oraz PEF analizowano po 30, 60, 180 oraz 420 min. po zastosowaniu leków (średnia wartość końcowa odczytana z wykresu, brak SD). 	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (w zakresie zbieżnych punktów końcowych: brak dokładnych danych liczbowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego)
van Essen-Zandvliet 1993 [8]	RCT, double-blind, cross-over	Populacja pacjentów pediatrycznych (7-13 lat) ze stabilną	<ul style="list-style-type: none"> Budezonid 800 µg z inhalatora MDI z komorą inhalacyjną 	<ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁): średnia procentowa 	Badanie <i>Jędryś 1994</i> (zbieżna populacja)	Brak możliwości przeprowadzenia porównania

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Schemat leczenia	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – PL, w których FEN/IPR _{aero} porównywany jest z PL*	Wnioski
		postacią astmą (FEV ₁ >70% wartości przewidywanej), którzy nigdy nie przyjmowali wziewnych lub doustnych glikokortykosteroidów N = 20 pacjentów	(Nebuhaler®) • Placebo z inhalatora MDI z komorą inhalacyjną (Nebuhaler®) Czas trwania leczenia jedną interwencją: 2 dni (w ciągu jednego tygodnia, z co najmniej 48 godz. przerwą pomiędzy interwencjami)	zmiana po 2 oraz 5 godz.; • PD ₂₀ : po 2 oraz 5 godz. po podaniu metacholiny (średnia procentowa zmiana)	W badaniu <i>Jędryś 1994</i> analizowano: szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oraz maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF _{25, 50, 75})	pośredniego (brak wspólnych punktów końcowych)
Clark 1997 [9]	RCT, double-blind, cross-over	Dorośli, niepalący pacjenci ze stabilną postacią astmy, ze średnią wieku: 28,8 lat, z FEV ₁ : 88,9% przewidywanej wartości N = 10 pacjentów	• Budezonid 1000 µg z inhalatora MDI (5 rozpyleń, 200 µg) • Placebo z inhalatora MDI (5 rozpyleń) Czas trwania badania: 4 dni	• Stężenie kortyzolu w osoczu; • Stężenie hormonów adrenokortykotropowych w osoczu; • Stężenie kortyzolu w osoczu oraz hormonów adrenokortykotropowych w odpowiedzi na stymulację czynnika uwalniającego kortykotropinę.	Badania <i>Salat 1987</i> oraz badanie <i>Bonsignore 1986</i> (zbieżna populacja) • Badanie <i>Salat 1987</i> : FEV₁ • Badanie <i>Bonsignore 1986</i> : FEV₁ oraz PEF	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (brak wspólnych punktów końcowych)

*szczegółową charakterystykę badań, w których FEN/IPR_{aero} porównywany jest z placebo przedstawiono w Tabeli 88.

Zasadność przeprowadzenia pośredniego porównania FEN/IPR_{aero} vs BUD, przez wspólny komparator - PL

Na podstawie przeprowadzonego w powyższej tabeli porównania w zakresie metodyki, charakterystyki populacji docelowej badań i włączonych prób pacjentów, charakterystyki interwencji i ocenianych punktów końcowych, pomiędzy badaniami bezpośrednio porównującymi interwencję FEN/IPR_{aero} z PL (*Salat 1987, Bonsignore 1986, Jędrys 1994*) a badaniami bezpośrednio porównującymi interwencję BUD z PL (*Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993, Clark 1997*) stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego.

13.4.2. Zestawienie danych dotyczących porównania pośredniego FEN/IPR_{aero} z SAL/FLU przez wspólny komparator placebo

W ramach dodatkowo przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych (do dnia 6.10.2014 roku) nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia, umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero}) względem SAL/FLU przez wspólny komparator (PL) w leczeniu astmy oskrzelowej.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla salmeterolu/flutikazonu zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej (placebo), typu badań (badania randomizowane) oraz jednostki chorobowej (astma).

Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku (rozdział 13.1).

W poniższej tabeli zestawiono badania, w których SAL/FLU porównywany jest z placebo, wraz z przedstawieniem powodów wykluczenia.

Tabela 91.
Zestawienie badań wykluczonych: SAL/FLU vs PL

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
1.	Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A et al.: Inhaled salmeterol and fluticasone: A study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 1999, 82: 257-265.	Niewłaściwy okres obserwacji (4 tygodnie)
2.	Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. <i>J Pulm Pharmacol Ther.</i> 2001;14(1):29-34.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)
3.	Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2003 May 1;167(9):1232-8. Epub 2002 Nov 27. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)
4.	Fardon TC, Lee DK, Hodge MR, Lipworth BJ. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2005 Sep;95(3):259-65. Addition of fexofenadine to inhaled corticosteroid therapy to reduce inflammatory biomarkers in atopic asthma.	Brak grupy kontrolnej (placebo)
5.	Masoli M, Weatherall M, Ayling J, Williams M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler. <i>Respir Med.</i> 2005 May;99(5):545-52. Epub 2004 Nov 10.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)
6.	Aldington S, Williams M, Weatherall M, Beasley R: Duration of action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler administered in the evening: A randomized controlled trial in childhood asthma. <i>Respirology</i> 2006, 11: 638-642.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)
7.	Lötvall J, Langley S, Woodcock A. Inhaled steroid/long-acting beta 2 agonist combination products provide 24 hours improvement in lung function in adult asthmatic patients. <i>Respir Res.</i> 2006 Aug 18;7:110.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)
8.	Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ.. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. <i>Chest.</i> 2012 Feb;141(2):330-8	Brak grupy kontrolnej (placebo)
9.	Mendes ES, Rebolledo P, Wanner A. Acute effects of salmeterol and fluticasone propionate alone and in combination on airway blood flow in patients with asthma. <i>Chest.</i> 2012 May;141(5):1184-9.	Niewłaściwa interwencja (zastosowanie w innej formie: DPI)

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
10.	Snowise NG, Clements D, Ho SY, Follows RM. Addition of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor to an inhaled corticosteroid (ICS) or an ICS/long-acting beta-2-agonist combination in subjects with asthma. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2013 Dec;29(12):1663-74.	Niewłaściwy okres obserwacji (6 tygodni)*
11.	Maneechotesuwan K, Assawabhumi J, Rattanasangloet K, Suthamsmai T, Pipopsuthipai boon S, Udornpaturak S. J Comparison between the effects of generic and original salmeterol/fluticasone combination (SFC) treatment on airway inflammation in stable asthmatic patients. <i>Med Assoc Thai.</i> 2014 Mar;97 Suppl 3:S91-100.	Brak grupy kontrolnej (placebo)

*Na podstawie danych z ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01156792 oraz ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01248975

13.5. Opis arkusza Jadad

Tabela 92.
Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

13.5.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 93.
Ocena wiarygodności badania Jedrys 1994

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	1/5

Tabela 94.
Ocena wiarygodności badania Safatova 1987

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	0/5

Tabela 95.
Ocena wiarygodności badania Safat 1987

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	0/5

Tabela 96.
Ocena wiarygodności badania Rutkowski 1994

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”,	0

„random”, „randomisation”)?	
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	0/5

Tabela 97.
Ocena wiarygodności badania Serra 1986

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 98.
Ocena wiarygodności badania *Carnimeo 1986*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 99.
Ocena wiarygodności badania *Crimi 1986*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 100.
Ocena wiarygodności badania *Ulmer 1979*

Pytanie	Liczba punktów
---------	----------------

Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 101.
Ocena wiarygodności badania *Solari 1981*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	3/5

Tabela 102.
Ocena wiarygodności badania *Charoenpan 1990*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda	0

była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 103.
Ocena wiarygodności badania *Petraglia 1983*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 104.
Ocena wiarygodności badania *Huhti 1986*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0

Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4/5

Tabela 105.
Ocena wiarygodności badania *Bonsignore 1986*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

Tabela 106.
Ocena wiarygodności badania *Imhof 1993*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby	0

czy przeprowadzono je prawidłowo?	
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	2/5

13.6. Badania nieopublikowane

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania (do dn. 10.07.2014 r.) na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov zidentyfikowano łącznie 12 rekordów. W tabeli poniżej opisano (skrótowo) poszczególne zidentyfikowane na stronie rejestru badań klinicznych próby.

Tabela 107.
Badania nieopublikowane

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT00460577	Zakończone	RCT	FEN/IPR vs FEN	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja – FEN/IPR w postaci roztworu do nebulizacji).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00460577 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00460577 (wyniki)			
NCT00274066	Zakończone	RCT	TIO+placebo vs TIO+IPR vs TIO+FEN	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00274066 (protokół)			
NCT02182479	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®) vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02182479 (protokół)			
NCT02173782	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®) vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173782 (protokół)			
NCT02182505	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®)	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02182505 (protokół)			
NCT02176200	Odroczone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®)	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176200 (protokół)			
NCT02176187	Odroczone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®)	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176187 (protokół)			
NCT02173795	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat®) vs FEN/IPR (MDI®)	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173795 (protokół)			

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT01784146	Zakończone	RCT	Tlen vs heliox vs PEEP	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01784146 (protokół)			
NCT00922350	Zakończone	RCT	Tlen vs heliox vs heliox+posturevs tlen+posture	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922350 (protokół)			
NCT00267917	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat [®]) vs FEN/IPR (MDI [®])	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00267917 (protokół)			
NCT00153075	Zakończone	RCT	FEN/IPR (Respimat [®]) vs FEN/IPR (MDI [®])	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnego komparatora).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00153075 (protokół)			

13.7. Tabelki dodatkowe

Tabela 108.

Kryteria oceny jakości danych według wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
¹ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

13.8. Formularz ekstrakcji danych

13.8.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizy (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....

Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

13.8.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

13.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

13.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci areozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Praca nieopublikowana.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004; 328:1490-1494.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
8. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-188.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Berodual N®.

14.2. Badania włączone do analizy głównej

1. Solari G. Acute bronchodilator effect of a synthetic anticholinergic compound, ipratropium bromide, of a beta 2 sympathomimetic agent, fenoterol, and of their combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*; 70; 45; 2013-2019; 1981.
2. Charoenpan P., Kiatboonsri S., Uswanopakhun P., Vongvivat K., Sulaimanee P. The effects of inhaled ipratropium bromide, fenoterol and their combination in COPD patients. *Chotmaihet.thangphaet.[Journal of the Medical Association of Thailand]*; 73; 91-95; 1990.
3. Huhti E., Poukkula A. Comparison of fenoterol, ipratropium bromide, and their combination in patients with asthma or chronic airflow obstruction. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 298-301; 1986
4. Petraglia A., Cecere L., Scarpitta M., Funaro G., Siano V. [Fenoterol, ipratropium bromide and their combination in the therapy of bronchospasm]. *Clinica Terapeutica*; 104; 5; 395-401; 3-15-1983.
5. Rutkowski R, Kazberuk M, Siemiejko Z, Chyrek BS. Effect of fenoterol, ipratropium bromide and combination drug-berodual-on selected clinical parameters and lung function in patients with asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1994; 62; 358-364.
6. Salat D., Palecek D., Salatova V. Bronchodilating effects of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. *Acta Physiol Hung.*; 70; 2-3; 219-221; 1987.
7. Salatova V., Salat D., Palecek D. Protective effect of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. *Acta Physiologica Hungarica*; 70; 2-3; 215-217; 1987.
8. Jedryś U., Kurzawa R., Haluszka J., Smieszek J., Doniec Z., Willim G. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual in comparison to fenoterol and ipratropium bromide in children suffering from bronchial asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska*; 62; 11-12; 615-622; 1994.

- Serra C., Giacopelli A., Luciani G. Acute controlled study of the dose-response relationship of fenoterol, ipratropium bromide and their combination. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 144-147; 1986
- Crimi N., Palermo F., Cicarello C., Distefano S.M., Vancheri C., Cacopardo B., Mistretta M. Effect of duovent (ipratropium bromide plus fenoterol) in non-specific bronchus hyperreactivity. *Revista Brasileira de Medicina*; 47; 1-2; 46-48; 1990.
- Carnimeo N., Resta O., Foschino Barbaro M.P., Picca V., D'Amore M.E., Garofalo G., Carnimeo R. Protective effect of Duovent on bronchospasm induced by carbachol in comparison with each of its components. *Respiration*; 50 Suppl 2; 152-154; 1986.

14.3. Poszerzona skuteczność praktyczna

- Morton O. Response to Duovent of chronic reversible airways obstruction - a controlled trial in general practice. *Postgraduate Medical Journal*; 60; SUPPL. 1; 32-35; 1984

14.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

- Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Charakterystyka produktu leczniczego Berodual N®.
- Boehringer Ingelheim. Periodic Safety Update Report Doc. No.: U13-1621-01[Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
- <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 09-07-2014 r.]
- <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 09-07-2014 r.]
- <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 09-07-2014 r.]
- Serra C., Giacopelli A. Controlled clinical study of a long-term treatment of chronic obstructive lung disease using a combination of fenoterol and ipratropium bromide in aerosol form. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 249-253; 1986.
- Ulmer W.T. Treatment of obstructive disease with Fenoterol-Ipratropiumbromid dosage aerosol (IK 6). Short and long-term results. *Medizinische Klinik*; 74; 42; 1548-1552; 1979
- Cecere L., Funaro G., De C.G., Carnicelli P., Pinto R. Long-term treatment with 'Duovent' in elderly patients affected by chronic obstructive lung disease. *Respiration*; 50 Suppl 2; 245-248; 1986
- Barnabe R., Pirrelli M., Rossi M. Fenotrrol plus ipratropium bromide aerosol in the long-term treatment of obstructive airway disease. *Revista Brasileira de Clinica e Terapeutica*; 20; 5; 188-190; 1991
- Carlone S., Angelici E., Palange P., Shaqadan W., Luciani G., Serra P. Tolerance to inhaled Duovent. A long-term study. *Respiration*; 50 Suppl 2; 218-221; 1986
- Baculard A. Bronchodual(registered trademark) in the long-term treatment of children with asthma. *Archives de Pediatrie*; 2; SUPPL. 2; 149s-153s; 1995
- Imhof E, Elsasser S, Karrer W, Grossenbacher M, Emmons R, Perruchoud AP. *Respiration*. 1993;60(2):84-8. Comparison of bronchodilator effects of fenoterol/ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive lung disease.
- Petraglia A., Cecere L., Scarpitta M., Funaro G., Siano V. [Fenoterol, ipratropium bromide and their combination in the therapy of bronchospasm]. *Clinica Terapeutica*; 104; 5; 395-401; 3-15-1983
- Bonsignore G., Bellia V., Peralta G., Alessi N., Migliara N. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. *Respiration; international review of thoracic diseases*; 50 Suppl 2; 148-151; 1986
- Morton O. Response to Duovent of chronic reversible airways obstruction - a controlled trial in general practice. *Postgraduate Medical Journal*; 60; SUPPL. 1; 32-35; 1984

14.5. Ograniczenia i dyskusja

- ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci

- areozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Praca nieopublikowana.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
 3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
 4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>, data dostępu 2014-09-02.
 6. Boehringer Ingelheim. Periodic Safety Update Report Doc. No.: U13-1621-01[Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę].
 7. Charakterystyka produktu leczniczego Berodual N®.

14.6. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions associated with asthma medications in children: Systematic review of clinical trials. *Int J Clin Pharm.* 2014 Apr;36(2):243-52. **(nieadekwatna interwencja)**
2. Addis GJ, Barclay J, Chang EM. Assessment of a combination of doses of fenoterol and ipratropium suitable for a single metered-dose aerosol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979 Sep;16(2):97-100. **(nieadekwatna interwencja, dot. leczenia skojarzonego, a nie leku złożonego)**
3. Alanko K., Sahlstrom K., Harkonen R. Combination of fenoterol and ipratropium bromide in the treatment of bronchial asthma. *European Journal of Respiratory Diseases;* 64; Suppl. 128II; 546-547; 1983. **(typ publikacji, abstrakt)**
4. Anderson G., Jariwalla A.G., Turnbull P., Veale J., Anastasatu C., Dutu S., Morgenstern H. Possibilities for the reduction of the amounts of bronchodilating drugs of the beta-adrenergic type (Berotec), by association with an anti-cholinergic drug (Atrovent) in bronchial asthma. *Revista de Igiene Bacteriologie Virusologie Parazitologie Epidemiologie Pneumoftiziologie - Series Pneumoftiziologie;* 32; 3; 257-260; 1983. **(język publikacji, włoski)**
5. Anderson P.; Patient preference for and satisfaction with inhaler devices; *European Respiratory Review;* 14; 96; 109-116; 2005 **(nieadekwatna interwencja)**
6. Anderson G., Jariwalla A.G., Turnbull P., Veale J. The effects of fenoterol, ipratropium bromide and their combination in asthma and chronic bronchitis. *IRCS Medical Science;* 9; 3; 251; 1981 **(typ publikacji, abstrakt)**
7. Angelici E., Carlone S., Della R.P., Palange P., Teneggi V., Serra P. [A combination of fenoterol and ipratropium bromide administered by inhalation. Evaluation of its effectiveness and tolerance in a long-term study]. *Recenti Progressi in Medicina;* 77; 7-8; 369-373; 1986 **(język publikacji, włoski)**
8. Anonymous. A study on the new bronchodilator bronchodual(registered trademark). *Pediatric;* 29; 137; 45; 1993 **(typ publikacji, abstrakt)**
9. Anonymous. Which value has combination therapy in bronchial asthma? *Fortschritte der Medizin;* 113; 8; 71-72; 1995 **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**
10. Anonymous. The favorable effect of fixed combinations on therapy fidelity of patient with asthma. *Allergo Journal;* 3; 6; 302-304; 1994. **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**
11. Anonymous. Berodual (registered trademark) (fenoterol plus ipratropium bromide). *Geneesmiddelenbulletin;* 27; 1; 5-6; 1993 **(typ publikacji, abstrakt)**
12. Anonymous. Duovent - is logic enough. *Drug and Therapeutics Bulletin;* 23; 1; 3-4; 1985 **(typ publikacji, abstrakt)**
13. Anonymous. Bronchodilator aerosols in asthma. *Drug and Therapeutics Bulletin;* 20; 24; 93-95; 1982 **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**

14. Anonymous. Fenoterol hydrochloride/ipratropium bromide. *Drugs of Today*; 17; 7; 299-300; 1981 (**typ publikacji/ulotka**)
15. Antoniu S.A., Mihaescu T., Donner C.F. Inhaled therapy for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 8; 6; 777-785; 2007 (**nieadekwatna interwencja**)
16. Antoniu S.A. Long-term effects of inhaled bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*; 8; 4; 431-441; 2011 (**nieadekwatna interwencja**)
17. Antoniu S.A. Effects of inhaled therapies on health-related quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 10; 2; 155-162; 2010 (**nieadekwatna interwencja**)
18. Appleton S., Jones T., Poole P., Lasserson T.J., Adams R., Smith B., Muhammed J. ; Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease; Appleton S., Jones T., Poole P., Lasserson T.J., Adams R., Smith B., Muhammed J. (**nieadekwatna interwencja**)
19. Appleton S., Poole P., Smith B.J., Veale A., Lasserson T.J., Chan-Matthew M.K., Cates C.J.; Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease; *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2006 (**nieadekwatna interwencja**)
20. Aranda P.C., Merello M.A.M., Power G.A., Reus M.M., Astudillo O.P. Prevention of exercise induced asthma by bronchodilator drug aerosol. *Revista Chilena de Pediatría*; 63; 4; 202-205; 1992 (**język publikacji**)
21. Backman R., Hellstrom P.E. Fenoterol and ipratropium bromide in respiratory treatment of patients with chronic bronchitis. *Current therapeutic research, clinical and experimental*; 38; 135-140; 1985(**nieadekwatna interwencja**)
22. Baculard A. Bronchodual(registered trademark) in the long-term treatment of children with asthma. *Archives de Pédiatrie*; 2; SUPPL. 2; 149s-153s; 1995 (**metodyka, brak grupy kontrolnej**)
23. Baena-Cagnani C.E., Dozo G.V., Leon V. [Treatment of the crisis and inter-crisis with fenoterol-ipratropium in asthmatics]. *Alergia.*; 32; 1; 23-29; 1985 (**język publikacji**)
24. Baiardi P., Ceci A., Felisi M., Cantarutti L., Giroto S., Sturkenboom M., Baraldi E. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*; 99; 4; 544-549; 2010 (**brak oceny adekwatnych punktów końcowych**)
25. Balachandran A., Shivbalan S., Subramanyam L. Drug therapy of childhood asthma. *Indian Journal of Pediatrics*; 68; SUPPL. 4; S12-S16; 2001 (**typ publikacji, abstrakt**)
26. Barandun J. Inhalation therapy in chronic obstructive bronchial disease. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*; 126; 40; 1693-1703; 1996 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
27. Bariev I.A., Vasiukova G.F. [Berodual: clinical experience]. *Klin.Med.(Mosk)*; 77; 6; 46-47; 1999 (**język publikacji**)
28. Barion J., Schulz M., Timmermann D. Inhalation solution for asthmatic patients. *Krankenhauspharmazie*; 16; 12; 508-509; 1995 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
29. Barley C. Inhalation devices and aerosol therapy. *On Continuing Practice*; 16; 1; 30-39; 1989. (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
30. Barnabe R., Pirrelli M., Rossi M. Fenotrrol plus ipratropium bromide aerosol in the long-term treatment of obstructive airway disease. *Revista Brasileira de Clínica e Terapeutica*; 20; 5; 188-190; 1991 (**metodyka, brak grupy kontrolnej**)
31. Barnabe R., Pirrelli M., Rossi M. Fenotrrol plus ipratropium bromide aerosol in the long-term treatment of obstructive airway disease. *Revista Brasileira de Clínica e Terapeutica*; 20; 5; 188-190; 1991 (**język publikacji**)
32. Baronti A., Grieco A. A comparative trial of bronchodilator effects of fenoterol and SCH 1000 in chronic bronchitis. *Clinical Respiratory Physiology*; 12; 4; 533-543; 1976(**nieadekwatna interwencja, dot. leczenia skojarzonego, a nie leku złożonego**)
33. Basacopol A., Popescu C. [The bronchodilator action of berodual spray compared to fenoterol and ipratropium bromide sprays]. *Pneumoftiziologia*; 42; 4; 25-28; 1993 (**język publikacji**)
34. Behera D., Malik S.K. Comparison of fenoterol, ipratropium bromide and their combination in patients with bronchial asthma. *Indian J.Chest Dis.Allied Sci.*; 30; 2; 98-102; 1988 (**nieadekwatna interwencja, dot. leczenia skojarzonego, a nie leku złożonego**)
35. Bellia V., Battaglia S., Matera M.G., Cazzola M. The use of bronchodilators in the treatment of airway obstruction in elderly patients. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*; 19; 5; 311-319; 2006 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
36. Bernabeu L., Bourcereau J., Ipratropium bromide -fenoterol combination: optimum dosage ratio in asthma. *Postgraduate Medical Journal*; 63; 6a; 1987 (**typ publikacji, abstrakt**)
37. Bezel R., Brandli O., Braun P., Haegi V., Helcl J., Villiger B. [Combination of anticholinergic, beta-2-sympathomimetic agents and theophylline in the treatment of chronic obstructive lung disease. A double-blind multicenter study of 60 patients]. *Schweiz Rundsch.Med.Prax.*; 76; 22; 632-636; 5-26-1987 (**nieadekwatna interwencja, dawka**)
38. Bleyzac N., Lenoir A., Charbonnel J.F. Antiasthmatic medicines. *Lyon Pharmaceutique*; 44; 5; 293-307; 1993 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)

39. Bonini M., Di M.C., Calderon M.A., Compalati E., Schřnemann H., Durham S., Canonica G.W.; Beta2-agonists for exercise-induced asthma; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013 **(nieadekwatna interwencja)**
40. Bonsignore G., Bellia V., Peralta G., Alessi N., Migliara N. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. Respiration; international review of thoracic diseases; 50 Suppl 2; 148-151; 1986 **(metodyka, brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
41. Boulet L.-P. Long- versus short-acting (beta)2-agonists: Implications for drug therapy. Drugs; 47; 2; 207-222; 1994 **(nieadekwatna interwencja)**
42. Boushey H.A. Combination therapy with anticholinergic agents for airflow obstruction. Postgraduate Medical Journal; 63; SUPPL. 1; 69-74; 1987 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
43. Brocklebank D., Ram F., Wright J., Barry P., Cates C., Davies L., Douglas G., Muers M., Smith D., White J.; Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: A systematic review of the literature; Health Technology Assessment; 5; 26; i+iii-139; 2001 **(nieadekwatna interwencja)**
44. Brown C.D., McCrory D.C., White J.; Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001 **(nieadekwatna interwencja)**
45. Bryant D.H. Drug-induced pulmonary disease. Medical Journal of Australia; 156; 11; 802-805; 1992. **(nieadekwatna interwencja)**
46. Brumby K.H. Comparative clinical study of the efficacy of Atrovent and Berotec, singly and combined, with comparison of placebo. Therapiewoche; 30; 16; 2796-2802; 1980 **(nieadekwatna interwencja)**
47. Campanini A., Sabbatani P.D., Mattarozzi R. Current therapy by dosed metered drugs in broncho-obstructive syndromes. A comparison of the bronchodilating effects of the most used drugs and their associations. Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis e di Pneumologia; 54; 1; 65-81; 1983 **(język publikacji)**
48. Campanini A., Sabbatani P.D., Mattarozzi R. A comparison between metered-spray bronchodilatory drugs. Minerva Pneumologica; 21; 4; 249-263; 1982 **(język publikacji)**
49. Campillo N., Paez J.A. Novel bronchodilators in the treatment of asthma and COPD. Expert Opinion on Therapeutic Patents; 12; 1; 53-63; 2002 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
50. Canny G.J., Levison H. Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma. Annals of Allergy; 60; 1; 11-20; 1988 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
51. Carlone S., Angelici E., Palange P., Shaqadan W., Luciani G., Serra P. Tolerance to inhaled Duvent. A long-term study. Respiration; 50 Suppl 2; 218-221; 198 **(metodyka, brak grupy kontrolnej)**
52. Carpentiere G., Marino S., Castello F., Bonanno C.T. Comparison between morning and afternoon effects of inhaling a combined preparation of fenoterol with ipratropium bromide. Current Therapeutic Research; 40 (Pt 2); 265-269; 1986 **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
53. Cazzola M., Matera M.G. Safety of long-acting (beta)2-agonists in the treatment of asthma. Therapeutic Advances in Respiratory Disease; 1; 1; 35-46; 2007 **(nieadekwatna interwencja)**
54. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G.; Pharmacology and therapeutics of bronchodilators; Pharmacological Reviews; 64; 3; 450-504; 2012 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
55. Cazzola M., Spina D., Matera M.G. The use of bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics; 10; 3; 129-144; 1997 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
56. Cecere L., Funaro G., De C.G., Carnicelli P., Pinto R. Long-term treatment with 'Duvent' in elderly patients affected by chronic obstructive lung disease. Respiration; 50 Suppl 2; 245-248; 1986 **(metodyka, brak grupy kontrolnej)**
57. Cecere L., Funaro G., De C.G., Carnicelli P., Pinto R. Long-term treatment of patients with obstructive respiratory diseases with duvent. Revista Brasileira de Clinica e Terapeutica; 19; 8; 308-310; 1990 **(język publikacji)**
58. Chapman K.R. The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Lung; 168; SUPPL.; 295-303; 1990 **(typ publikacji, artykuł pogładowy)**
59. Chauhan B., Patel M., Padh H., Nivsarkar M. Combination therapeutic approach for asthma and allergic rhinitis. Current Clinical Pharmacology; 3; 3; 185-197; 2008 **(nieadekwatna interwencja)**
60. Chung K.F. The current debate concerning (beta)-agonists in asthma: A review. Journal of the Royal Society of Medicine; 86; 2; 96-100; 1993 **(nieadekwatna interwencja)**
61. Chyrek-Borowska S., Rutkowski R., Michalska I., Hofman J. [Effect of fenoterol, ipratropium bromide and their combination--Berodual--on pulmonary ventilation in patients with asthma]. Polski Tygodnik Lekarski; 44; 27; 642-645; 7-3-1989 **(metodyka – brak randomizacji)**
62. Chuchalin A.G., Konganova N.A., Pashkova T.L., Treskunov V.K., Apul'tsina I.D. [Berodual in the treatment of bronchial asthma]. Sov.Med.; 11; 81-84; 1985 **(język publikacji)**
63. Ciappi G., Magnini P., Valente S., Toscano L., Corbo G.M., Culla G., Patalano F. Dose-response relationship: fenoterol, ipratropium bromide and their combination. Respiration; 50 Suppl 2; 140-143; 1986 **(nieadekwatna interwencja)**
64. Cook J.J., Fergusson D.M., Dawson K.P. Ipratropium and fenoterol in the treatment of acute asthma. Pharmatherapeutica ; 4; 6; 383-386; 1985 **(nieadekwatna interwencja)**

65. Crompton G.K. Long-term drug treatment in patients with chronic obstructive airways disease. Prescribers' Journal; 22; 5; 104-112; 1982 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
66. Cserhati E. Use of beta2-adrenergic drugs in obstructive respiratory tract diseases of childhood. Therapia Hungarica; 38; 3; 117-124; 1990 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
67. Dakhil J., Clauzel A.M., Michel F.B. Effect of SCH 1000 and fenoterol inhalation on bronchial hyperreactivity. Respiration; 46; 4; 370-378; 1984 (**nieadekwatna interwencja**)
68. Dal Negro T.P., Pomari C., Dal N.R. A comparison of 5 bronchodilator drugs inhaled from pressurized aerosols. Giornale Italiano della Malattie del Torace; 38; 4; 247-252; 1984 (**język publikacji**)
69. De M.C., Casazza G. [Comparative evaluation of the bronchospasmolytic action of fenoterol and iprafen]. Arch.Monaldi; 39; 3; 223-225; 1984 (**język publikacji**)
70. Del B.C., Fabbri M., Gunella G., Longi R. Effects on ventilatory function of the association fenoterol-ipratropium bromide. Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis e di Pneumologia; 53; 5; 637-658; 1982 (**język publikacji**)
71. Della T.A., Ardizzi A., Giorgis G.E., Galietti F., Massaglia G.M., Onoscuri E. [Comparative study of the bronchodilating action of fenoterol and ipratropium bromide administered by aerosols in acute attacks of asthma]. Minerva Medica; 77; 22-23; 1005-1008; 5-31-1986 (**język publikacji**)
72. Diamant Z., Tarasevych S., Clarke G.W.; New and existing pharmacotherapeutic options for persistent asthma and COPD; Netherlands Journal of Medicine; 69; 11; 486-499; 2011 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
73. Donohue J.F. Combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: Clinical aspects. Proceedings of the American Thoracic Society; 2 ; 4; 272-281; 2005 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
74. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa G.F., Isabay D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G. Aerosol therapy during mechanical ventilation: An international survey. Intensive Care Medicine; 39; 6; 1048-1056; 2013 (**nieadekwatna interwencja**)
75. Elwood R.K., Abboud R.T. The short-term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology; 69; 5; 467-473; 1982 (**nieadekwatna interwencja**)
76. Emeryk A., Czerwinska P., I, Bartkowiak E.M. Comparison of fenoterol/ipratropium (berodual) bronchodilating effect of three combinations of conventional pmdi with holding chamber in children with bronchial asthma. Post.Aeroloter.; 5; 35-43; 1997 (**nieadekwatna interwencja**)
77. Fernandez A., Muñoz J., Calle B., Alia I., Ezpeleta A., Cal M.A., Reyes A. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. Intensive Care Medicine; 20; 199-202; 1994 (**brak adekwatnych punktów końcowych**)
78. Forche G., Harnoncourt K. Clinical experience with a bronchospasmolytic aerosol combination. Zeitschrift für Erkrankungen der Atmungsorgane; 166; 1; 47-52; 1986 (**brak adekwatnych punktów końcowych**)
79. Forche G., Harnoncourt K. Optimal therapeutic effect of bronchospasmolytic longterm therapy. Atemwegs- und Lungenkrankheiten; 8; 2; 83-86; 1982 (**metodyka – brak randomizacji**)
80. Franco F., Sheikh A., Greenstone M. Short acting beta2-agonists for bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003 (**nieadekwatna interwencja**)
81. Frank-Piskorska A., Malinowski R., Wasek Z. Bronchodilating effect of berodual in smoking and non-smoking patients with chronic bronchitis. Pneumonologia Polska; 56; 8; 356-360; 1988 (**nieadekwatna populacja**)
82. Gallardo E.A., Cordero F.J. Multicentric study with fenoterol and ipratropium in the support management and crisis in 3668 patients with occlusive pulmonary disease. Preliminary report. Prensa Medica Argentina; 71; 4; 184-190; 1984 (**język publikacji**)
83. Gonsior E., Schultze-Werninghaus G. Protective and bronchospasmolytic effect of Ipratropiumbromide in bronchial antigen challenge tests compared to other antiasthmatic drugs. Scandinavian Journal of Respiratory Diseases ; 60; suppl. 103; 219-221; 1979 (**nieadekwatna interwencja**)
84. Gardida C.A., Perez N.R., Ordaz V.R., Arana M.O. Preventive effect of ipratropium bromide and fenoterol on exercise-induced bronchospasm in asthmatic children. Investigacion Medica Internacional; 13; 4; 221-225; 1986 (**język publikacji**)
85. Griffiths B., Ducharme F.M.; Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013 (**nieadekwatna interwencja**)
86. Guerin C., Chevre A., Dessirier P., Poncet T., Becquemin M.H., Dequin P.F., Guellec C., Jacques D., Fournier G.; Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 159; 1036-1042; 1999 (**brak adekwatnych punktów końcowych**)
87. Guerin J.C., Flandrois R. A study of berodual protector effect on asthma induced by exercise, by placebo and disolic cromoglycate comparison. Revue des Maladies Respiratoires; 6; R37; 1989 (**typ publikacji, abstrakt**)
88. Guleria R., Behera D., Jindal S.K. Comparison of bronchodilatation produced by an anticholinergic (ipratropium bromide), a beta-2 adrenergic (fenoterol) and their combination in patients with chronic obstructive airway disease. An open trial. J.Assoc.Physicians India; 39; 9; 680-682; 1991 (**nieadekwatna interwencja**)

89. Himmel W., Hummers-Pradier E., Schumann H., Kochen M.M. The predictive value of asthma medications to identify individuals with asthma - A study in German general practices. *British Journal of General Practice*; 51; 472; 879-883; 2001 (**nieadekwatna interwencja**)
90. Holland A., Smith F., Penny K., McCrossan G., Veitch L., Nicholson C.; Metered dose inhalers versus nebulizers for aerosol bronchodilator delivery for adult patients receiving mechanical ventilation in critical care units; *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013 (**metodyka, nieadekwatna grupa kontrolna**)
91. Houben J.J.G., Vree T.B. Information on drugs: Berodual(registered trademark). *TGO - Tijdschrift voor Therapie Geneesmiddel en Onderzoek*; 17; 7; 197-204; 1992 (**język publikacji**)
92. Iftoda D.M., Franco L.M., Lopes L.C., Carvalho M.A., Alves M.I.F., Chaud M.V., Franco Y.O., Santos M.R.C., Paganelli M.O. The study of medication in respiratory and antimicrobial treatment in hospitalized pediatrics patients. *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada*; 26; 1; 39-45; 2005 (**język publikacji**)
93. Imhof E, Elsasser S, Karrer W, Grossenbacher M, Emmons R, Perruchoud AP. *Respiration*. 1993;60(2):84-8. Comparison of bronchodilator effects of fenoterol/ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive lung disease (**metodyka, nieadekwatna grupa kontrolna**)
94. Ikeda A., Nishimura K., Koyama H., Izumi T.; Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease; *Thorax*; 50; 1; 62-66; 1995 (**nieadekwatna interwencja**)
95. Ivashkin V.T., Yakovlev V.N., Sinopalnikov A.I., Antokhin E.A. Inhalation therapy with two-component dose-adjusted aerosols: Reasons and policy in bronchopulmonary obstructions. *Terapevticheskii Arkhiv*; 65; 8; 44-49; 1993 (**język publikacji**)
96. Jalba M.-S. Three generations of ongoing controversies concerning the use of short acting beta-agonist therapy in asthma: A review. *Journal of Asthma*; 45; 1; 9-18; 2008 (**nieadekwatna interwencja**)
97. Jenkins C.R., Chow C.M., Fisher B.L., Marlin G.E.; Ipratropium bromide and fenoterol by aerosolized solution; *British Journal of Clinical Pharmacology*; 14; 1; 113-115; 1982 (**nieadekwatna interwencja**)
98. Kaik G., Kaik B., Laggner A. Clinical pharmacological trials of a new metered dose inhaler, IK-6, a combination of the bronchodilators fenoterol and ipratropium bromide. *Wiener Medizinische Wochenschrift*; 130; 11; 385-393; 1980 (**brak adekwatnych punktów końcowych**)
99. Kaik G. Combined administration of ipratropium bromide (Sch 1000) and fenoterol in patients with chronic obstructive airway disease. *Wiener Klinische Wochenschrift*; 87; 19; 653-656; 1975 (**nieadekwatna interwencja**)
100. Kanazawa H.; Anticholinergic agents in asthma: Chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling; *Current Opinion in Pulmonary Medicine*; 12; 1; 60-67; 2006 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
101. Kandus J. The effect of spacers of personal aerosol pressure generators on the bronchodilating activity of berodual in subjects with reversible obstruction of the respiratory passages. *Studia Pneumologica et Phtiseologica Cechoslovaca*; 48; 1-2; 84-87; 1988 (**język publikacji**)
102. Kellner J.D., Ohlsson A., Gadomski A.M., Wang E.E. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*; 150(11); 1166-1172; 1996 (**nieadekwatna interwencja**)
103. Kelly H.W., Murphy S. Beta-adrenergic agonists for acute, severe asthma. *Annals of Pharmacotherapy*; 26; 1; 81-91; 1992 (**nieadekwatna interwencja**)
104. Kelly H.W., Murphy S. Should anticholinergics be used in acute severe asthma? *DICP, Annals of Pharmacotherapy*; 24; 4; 409-416; 1990 (**nieadekwatna interwencja**)
105. Kelly H.W. What is new with the (beta)2-agonists: Issue in the management of asthma. *Annals of Pharmacotherapy*; 39; 5; 931-938; 2005 (**nieadekwatna interwencja**)
106. Kheir A., Ying Y., Hannhart B., Duvivier C., Peslin R., Polu J.M. A comparison of the bronchodilator effect and the site of action of fenoterol and of ipratropium in bronchitis with airflow obstruction. *Revue des Maladies Respiratoires*; 10; 1; 9-15; 1993 (**nieadekwatna interwencja**)
107. Koscińska M., Biernacki W., Zielinski J. The effect of berodual on spirometric indices in patients with reversible airway obstruction. *Pneumonologia Polska*; 53; 5; 235-239; 1985 (**metodyka badania, brak grupy kontrolnej**)
108. Kowalski W., Ruszel K.B. Clinical evaluation of Berodual in patients with bronchospastic conditions. *Wiadomosci Lekarskie*; 40; 16; 1081-1083; 1987 (**metodyka badania, brak grupy kontrolnej**)
109. Krecklow B. Modern metered aerosols in treatment of obstructive respiratory disease. II. Bronchospasmolytics. *Zeitschrift fur Arztliche Fortbildung*; 78; 1; 5-9; 1984. (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
110. Kummer F. Antiasthmatic agents: Avoidable adverse effects. *Osterreichische Arztezeitung*; 35; 9; 564-567; 1980 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
111. Laik A.S., Schafer R., Blume H. Comparative study of aerosol preparations for inhalation (Broncholytica, Antiasthmatica). *PZ Wissenschaft*; 135; 2; 63-69; 1990 (**typ publikacji, praca poglądowa**)

112. Langaker O. Combined treatment with ipratropin and fenoterol in chronic obstructive lung disease. Tidsskrift for den Norske Laegeforening; 102; 9-10; 558-559+567; 1982 (**język publikacji**)
113. Lasserson T.J., Holt K., Evans D.J., Milan S.J., Greenstone M.; Anticholinergic therapy for bronchiectasis; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001 (**nieadekwatna interwencja**)
114. Lawford P., Palmer K.N.; A single dose comparison of a combination of fenoterol and ipratropium aerosols in bronchial asthma; Postgraduate Medical Journal; 59; 687; 28-30; 1983 (**nieadekwatna interwencja**)
115. Latimer K.M., Ruffin R.E.; The effect of inhaled fenoterol and ipratropium bromide on propranolol induced bronchoconstriction in the asthmatic airways; Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology; 17; 9; 627-635; 1990 (**nieadekwatna interwencja**)
116. Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehring R., Cummings R.H., Dwivedi S.K. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Future Medicinal Chemistry; 3; 13; 1703-1718; 2011 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
117. Lee-Hong E., Collins-Williams C. Aerosolized medication in chronic asthmatic children. Journal of Asthma Research; 15; 2; 67-77; 1978 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
118. Liesker J.J.W., Wijkstra P.J., Ten Hacken N.H.T., Koeter G.H., Postma D.S., Kerstjens H.A.M.; A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with copd; Chest; 121; 2; 597-608; 2002 (**nieadekwatna interwencja**)
119. Lindemann H. Long-term asthma therapy in children. Atemwegs- und Lungenkrankheiten; 18; SUPPL. 1; S88-S93; 1992 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
120. Lynd L.D., Guh D.P., Pare P.D., Anis A.H.; Patterns of inhaled asthma medication use: A 3-year longitudinal analysis of prescription claims data from British Columbia, Canada; Chest; 122; 6; 1973-1981; 2002 (**nieadekwatna interwencja**)
121. Marlin GE, Berend N, Harrison AC. Combined cholinergic antagonist and (beta)2-adrenoceptor agonist bronchodilator therapy by inhalation. Australian and New Zealand Journal of Medicine; 9; 5; 511-514; 1979 (**nieadekwatna interwencja**)
122. McCrory D.C., Brown C.D.; Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2; CD002984; 2001 (**nieadekwatna interwencja**)
123. McCrory D.C., Brown C.D.; Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003 (**nieadekwatna interwencja**)
124. Menier R., Dalmay F., Frederic J.C., Fuseiller A., Jirou-Najou J.L. [Bronchodilatation with berodual]. Presse Med.; 15; 32; 1644; 9-27-1986 (**typ publikacji, abstrakt**)
125. Minette A., Marcq M. Treatment of bronchial obstructions with beta adrenergic agents and anticholinergics in aerosol: Advantages of combined use of both types of drug. Tijdschrift van het Instituut voor Mijnhygiene; 35; 2; 85-99; 1980 (**typ publikacji, artykuł poglądowy**)
126. Miraglia Del G.M., Maiello N., Capristo A.F., Caputo A., Pinto F. Short and medium-term controlled study of the bronchodilating effects of a fenoterol-ipratropium bromide combination in asthmatic children. Arch.Monaldi; 38; 5-6; 279-294; 1983 (**język publikacji**)
127. Molkenboer J.F., Cornelissen P.J. A double-blind randomized crossover study assessing the efficacy of Berodual in comparison to its components ipratropium bromide and fenoterol in chronic bronchitis. Postgraduate Medical Journal; 19a; 1987 (**typ publikacji, abstrakt**)
128. Morton O. Response to Duovent of chronic reversible airways obstruction - a controlled trial in general practice. Postgraduate Medical Journal; 60; SUPPL. 1; 32-35; 1984 (**metodyka badania**)
129. Musil J., Hirsch V., Vondra V., Reisova M. What is the adequate dose in combined inhalation treatment of patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease?. Vnitri Lekarstvi; 44; 7; 415-417; 1998 (**język publikacji**)
130. Narbey D., Jolly D., Mahmoudi R., Trenque T., Blanchard F., Novella J.-L., Drame M. Relationship between anticholinergic drug use and one-year outcome among elderly people hospitalised in medical wards via emergency department: The safes cohort study. Journal of Nutrition, Health and Aging; 17; 9; 766-771; 2013 (**nieadekwatna interwencja**)
131. Newman S., Pitcairn G., Steed K., Harrison A., Nagel J. Deposition of fenoterol from pressurized metered dose inhalers containing hydrofluoroalkanes. Journal of Allergy and Clinical Immunology; 104; 6; S253-S257; 1999 (**nieadekwatna grupa kontrolna**)
132. Nossen G.D., Mark T. Berodual versus its single components fenoterol and ipratropium bromide. A placebo controlled trial in chronic bronchitis. Postgraduate Medical Journal; 19a; 1987 (**typ publikacji, abstrakt**)
133. Oh C.S., Choi I.S., Song C.H., Kim Y.C., Kim J.I., Yang J.B., Park K.O. Site of bronchodilatation with inhaled fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma. Tuberculosis and Respiratory Diseases; 36; 3; 233-237; 1989 (**język publikacji**)
134. Osmond M.H., Klassen T.P. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. Academic Emergency Medicine; 2(7); 651-656; 1995 (**nieadekwatna interwencja**)
135. Packe G.E., Archer P.S., Cayton R.M. A dose-response and duration of action assessment of a combined preparation of fenoterol and ipratropium bromide (Duovent). Postgraduate Medical Journal; 60 Suppl 1; 18-22; 1984 (**metodyka, nieadekwatna grupa kontrolna**)

136. Palenciano L., De V.A., Escribano D. Fenoterol, ipratropium bromide and their combination in bronchial asthma. *Med.Clin.(Barc.)*; 82; 14; 617-620; 4-14-1984 **(nieadekwatna interwencja)**
137. Pesce L., Cannizzaro G.F. Effects of administration of fenoterol alone or combined with SCH1000 (ipratropium bromide) in patients with chronic respiratory obstructions. *Lotta Contro la Tuberculosis e le Malattie Polmonari Sociali*; 52; 2; 184-186; 1982 **(język publikacji)**
138. Pesce L., Macaluso S., Cannizzaro G.F. Effects of administration of Fenoterol alone and associated with SCH 1000 in 16 patients affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis e di Pneumologia*; 54; 1; 105-113; 1983 **(język publikacji)**
139. Peterse M.T.M. Fenoterol plus ipratropium bromide (berodual(registered trademark)). *Pharmaceutisch Weekblad*; 127; 24-25; 635; 1992 **(język publikacji)**
140. Peters J., Stevenson M., Beverley C., Lim J.N.W., Smith S.; The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaler devices used in the routine management of chronic asthma in older children: A systematic review and economic evaluation; *Health Technology Assessment*; 6; 5; 2002 **(nieadekwatna interwencja)**
141. Phillips V.J. The background to Duovent. *Postgraduate Medical Journal*; 60; SUPPL. 1; 13-17; 1984 **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**
142. Ploin M. Bronchodual: Respiratory freedom. *Gazette Medicale*; 99; 19; 43; 1992 **(typ publikacji, komentarz)**
143. Ram-Felix S.F., Brocklebank-David D.M., White J., Wright J.J., Jones P.; Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta-2 agonist bronchodilators for non-acute asthma; *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2002 **(nieadekwatna interwencja)**
144. Ringbaek T.J., Phanareth K., Lange P. Beta2-agonists and anticholinergic agents. Inhalation therapy in acute exacerbation of asthma and chronic obstructive lung disease. *Ugeskrift for Laeger*; 158; 42; 5957-5962; 1996 **(język publikacji)**
145. Rizzo J.A., Lima G.F., Rizzo A. Ipratropium bromide and fenoterol in patients with asthma. Comparison of bronchodilating effects. *Revista Brasileira de Clinica e Terapeutica*; 13; 4; 144-151; 1984 **(nieadekwatna interwencja)**
146. Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *American Journal of Medicine*; 107; 4; 363-370; 1999 **(nieadekwatna interwencja)**
147. Rodrigo G.J. Inhaled therapy for acute adult asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*; 3; 3; 169-175; 2003 **(nieadekwatna interwencja)**
148. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A.; Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis; *Thorax*; 60(9); 740-746; 2005 **(nieadekwatna interwencja)**
149. Romano F., Aquino G., Barbera S. Fenoterol-Ipratropium Bromide combination in bronchospastic syndromes. A clinic-functional study. *Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis e di Pneumologia*; 56; 6; 711-724; 1985 **(język publikacji)**
150. Ruffin R.E., McIntyre E., Crockett A.J., Zielonka K., Alpers J.H. Combination bronchodilator therapy in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 69; 1 Pt 1; 60-65; 1982 **(nieadekwatna interwencja)**
151. Russo G.H., Bellia C.A., Bodas A.W. Exercise-induced asthma (EIA): Its prevention with the combined use of ipratropium bromide and fenoterol. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 258-261; 1986 **(metodyka, nieadekwatna grupa kontrolna)**
152. Sahlstrom K., Alanko K., Harkonen R. Treatment of asthma bronchiale with a combination of ipratropium bromide and fenoterol. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 302-309; 1986 **(nieadekwatna interwencja)**
153. Salome C.M., Wright W., Sedgwick C.J., Woolcock A.J. Acute effects of fenoterol (Berotec) and ipratropium bromide (Atrovent) alone and in combination on bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Prog.Clin.Biol.Res.*; 263; 405-419; 1988 **(nieadekwatna interwencja)**
154. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E.; Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis; *Chest*; 125(6); 2309-2321; 2004 **(nieadekwatna interwencja)**
155. Schiavina M., Sturani C., Gunella G. Prevention of dry air hyperventilation induced bronchospasm by the combination of Fenoterol and Ipratropium Bromide in asthmatic patients. *Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis e di Pneumologia*; 58; 2; 141-150; 1987 **(język publikacji)**
156. Serra C., Giacomelli A. Controlled clinical study of a long-term treatment of chronic obstructive lung disease using a combination of fenoterol and ipratropium bromide in aerosol form. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 249-253; 1986. **(metodyka, brak grupy kontrolnej)**
157. Sestini P., Renzoni E., Robinson S., Poole P., Ram F.S.F.; Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease; *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 4; 2009 **(nieadekwatna interwencja)**
158. Shmelev E.I., Khmel'kova N.G., Nonikov D.V., Melent'eva E.M., Abubikirov A.F., Makarova V.L., Mazeva L.A., Ushakova T.I. Experience in long-term use of berodual in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv*; 71; 3; 22-24; 1999 **(język publikacji)**
159. Simone P., Robuschi M., Vaghi A., Fasano W., Bianco S. Prevention of fog-induced bronchospasm by Duovent and its components (fenoterol, ipratropium bromide) in asthmatics. *Respiration*; 50 Suppl 2; 192-195; 1986 **(nieadekwatna populacja)**

160. Shastin I.V., Karnaukhov I., Smirnov P.A., Dmitriev O.P., Chepizhnaia S.E. Clinical use of Berodual for treating the bronchospastic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*; 57; 3 ; 41-42; 1985 **(język publikacji)**
161. Shenfield G.M. Combination bronchodilator therapy (part I). *Current Therapeutics*; 24; 3; 75-87; 1983. **(nieadekwatna interwencja)**
162. Shenfield G.M. Combination bronchodilator therapy. *Drugs*; 24; 5; 414-439; 1982 **(nieadekwatna interwencja)**
163. Smith C.M., Anderson S.D., Seale J.P.; The duration of action of the combination of fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide in protecting against asthma provoked by hyperpnea; *Chest*; 94; 4; 709-717; 1988 **(nieadekwatna interwencja)**
164. Smith H.; Fixed-combination inhalers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease; *SA Pharmaceutical Journal*; 80; 9; 16-19; 2013 **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**
165. Smith H. A review of bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *SA Pharmaceutical Journal*; 80; 7; 9-12; 2013 **(typ publikacji, artykuł poglądowy)**
166. Smucny J.J., Flynn C.A., Becker L.A., Wiedermann H.; Review: (beta)₂ agonists are ineffective but increase adverse effects in acute bronchitis without underlying pulmonary disease; *Evidence-Based Medicine*; 7; 5; 146; 2002 **(typ publikacji, streszczenie)**
167. Tobin M.J., Hughes J.A., Hutchison D.C. Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols on exercise tolerance. *European Journal of Respiratory Diseases*; 65; 6; 441-446; 1984 **(nieadekwatna populacja)**
168. Ulmer W.T. Treatment of obstructive disease with Fenoterol-Ipratropiumbromid dosage aerosol (IK 6). Short and long-term results. *Medizinische Klinik*; 74; 42; 1548-1552; 1979 **(brak adekwatnych punktów końcowych)**
169. Van Grunsven P.M. Treatment of acute, severe dyspnea in asthma and COPD in general practice. A literature study. *Huisarts en Wetenschap*; 40; 2; 54-62; 1997 **(język publikacji)**
170. Visconti R., Abbona H. Beginning effects of combined fenoterol and ipratropium bromide on the resistance of airways in asthmatic patients. *Prensa Medica Argentina*; 70; 19; 867-869; 1983 **(język publikacji)**
171. Vogt R., Rychel F. Short term comparative clinical trials for assessment of efficacy and tolerance of ipratropium bromide, fenoterol and placebo in fixed dose aerosols. *Therapiewoche*; 24; 45; 5267-5273; 1974 **(nieadekwatna interwencja)**
172. Wesseling G., Mostert R., Wouters E.F.; A comparison of the effects of anticholinergic and beta 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD; *Chest*; 101 ; 1; 166-173; 1992 **(nieadekwatna interwencja)**
173. Wang Y.-B., Watts A.B., Peters J.I., Williams III R.O. The impact of pulmonary diseases on the fate of inhaled medicines - A review. *International Journal of Pharmaceutics*; 461; 1-2; 112-128; 2014 **(nieadekwatna interwencja)**
174. Zapletal A., Hak J. Bronchodilation after metered dose of 'Berodual' aerosol in asthmatic children - Effect of a spacer. *Cesko-Slovenska Pediatrie*; 54; 9; 470-476; 1999 **(język publikacji)**

14.7. Badania uwzględnione w zestawieniu dotyczącym porównania pośredniego fenoterolu/ipratropium z budesonidem oraz salmeterolem/flutikazonem poprzez wspólny komparator – placebo

1. Salat D., Palecek D., Salatova V. Bronchodilating effects of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. *Acta Physiol Hung.*; 70; 2-3; 219-221; 1987.
2. Jedrys U., Kurzawa R., Haluszka J., Smieszek J., Doniec Z., Willim G. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual in comparison to fenoterol and ipratropium bromide in children suffering from bronchial asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska*; 62; 11-12; 615-622; 1994.
3. Crimi N., Palermo F., Cicarello C., Distefano S.M., Vancheri C., Cacopardo B., Mistretta M. Effect of duovent (ipratropium bromide plus fenoterol) in non-specific bronchus hyperreactivity. *Revista Brasileira de Medicina*; 47; 1-2; 46-48; 1990.
4. Carnimeo N., Resta O., Foschino Barbaro M.P., Picca V., D'Amore M.E., Garofalo G., Carnimeo R. Protective effect of Duovent on bronchospasm induced by carbachol in comparison with each of its components. *Respiration*; 50 Suppl 2; 152-154; 1986.
5. Bonsignore G., Bellia V., Peralta G., Alessi N., Migliara N. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. *Respiration*; international review of thoracic diseases; 50 Suppl 2; 148-151; 1986
6. Russo G.H., Bellia C.A., Bodas A.W. Exercise-induced asthma (EIA): Its prevention with the combined use of ipratropium bromide and fenoterol. *Respiration*; 50; SUPPL. 2; 258-261; 1986
7. Engel T, Dirksen A, Heinig JH, Nielsen NH, Weeke B, Johansson SA. Single-dose inhaled budesonide in subjects with chronic asthma. *Allergy: European Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1991;46(7):547-53.

8. van Essen-Zandvliet EE, Hop WC, de Jong H, Ferwerda A, Kerrebijn KF. Minor acute effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in children with asthma. *European Respiratory Journal* 1993;6(3):383–6.
9. Clark DJ, Lipworth BJ. Evaluation of corticotropin releasing factor stimulation and basal markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. *Chest* 1997; 112 (5):1248–52.
10. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003274.

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy	23
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Jędrys 1994).....	38
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Jędrys 1994)	40
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Jędrys 1994)	40
Tabela 5. Charakterystyka interwencji (Jędrys 1994)	41
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Jędrys 1994).....	41
Tabela 7. Szczytowy przepływ wydechowy wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994).....	42
Tabela 8. MEF ₂₅ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994)	43
Tabela 9. MEF ₅₀ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994).....	43
Tabela 10. MEF ₇₅ wyrażony jako średnia wartość końcowa po 15 min., 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 oraz 11 godz. po podaniu leków (Jędrys 1994).....	44
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)	47
Tabela 12. Kryteria włączenia pacjentów (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)	48
Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)	49
Tabela 14. Charakterystyka interwencji (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)	49
Tabela 15. Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)	51
Tabela 16. Zmiana wartości FEV ₁ względem wyjściowej (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1987)	54
Tabela 17. Wartość wskaźnika FEV ₁ po podaniu acetylocholino (Salatova 1987).....	55
Tabela 18. Średnia procentowa zmiana wartości FVC po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (Rutkowski 1994).....	56
Tabela 19. Średnia procentowa zmiana wartości FEF _{25-75%} po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (Rutkowski 1994).....	56
Tabela 20. Ocena nasilenia duszności po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)	57
Tabela 21. Ocena nasilenia kaszlu po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)	58
Tabela 22. Ocena odkrztuszania płwociny po 7. oraz 14 dniach leczenia wyrażona w postaci średniej wartości końcowej (Rutkowski 1994)	59
Tabela 23. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu głowy oraz drżenia (Salat 1987)....	60
Tabela 24. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Serra 1986)	61
Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Serra 1986)	62
Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Serra 1986)	62
Tabela 27. Charakterystyka interwencji (Serra 1986)	63
Tabela 28. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Serra 1986).....	63
Tabela 29. Średnia zmiana wskaźnika FEV ₁ w zależności od liczby zastosowanych rozpyleń (Serra 1986)	64
Tabela 30. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Carnimeo 1986, Crimi 1986).....	67
Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Carnimeo 1986, Crimi 1986)....	68
Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Carnimeo 1986, Crimi 1986).....	68
Tabela 33. Charakterystyka interwencji (Carnimeo 1986, Crimi 1986).....	69
Tabela 34. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Carnimeo 1986, Crimi 1986)	69
Tabela 35. Różnica średnich końcowych - PD ₂₀ FEV ₁ (Carnimeo 1986)	71
Tabela 36. Średnia wartość końcowa - PD ₂₀ FEV ₁ (Crimi 1986).....	71
Tabela 37. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Solari 1981, Charoenpan 1990)	75
Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Solari 1981, Charoenpan 1990) 76	
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (Solari 1981, Charoenpan 1990)	77
Tabela 40. Charakterystyka interwencji (Solari 1981, Charoenpan 1990).....	77
Tabela 41. Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (Solari 1981, Charoenpan 1990).....	78

Tabela 42. Różnice średnich zmian: FEV ₁ 15 min. po dawce, FEV ₁ 30 min. po dawce oraz FEV ₁ 60 min. po dawce (Solari 1981)	80
Tabela 43. Średnia zmiana w FEV ₁ po 5 min., 15 min., 30 min, 1., 2., 3., 4., 5., oraz 6 godz. po podaniu leków (Charoenpan 1990).....	82
Tabela 44. Różnice średnich zmian: FVC 15 min. po dawce, FVC 30 min. po dawce oraz FVC 60 min. po dawce (Solari 1981)	83
Tabela 45. Średnia zmiana w FVC po 5 min., 15 min., 30 min, 1., 2., 3., 4., 5., oraz 6 godz. po podaniu leków (Charoenpan 1990)	84
Tabela 46. Różnice średnich zmian: MMEF _{25-75%} 15 min. po dawce, MMEF _{25-75%} 30 min. po dawce oraz MMEF _{25-75%} 60 min. po dawce (Solari 1981).....	85
Tabela 47. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Petraglia 1983, Huhti 1986)	87
Tabela 48. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Petraglia 1983, Huhti 1986)	88
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (Petraglia 1983, Huhti 1986)	88
Tabela 50. Charakterystyka interwencji (Petraglia 1983, Huhti 1986)	89
Tabela 51. Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (Petraglia 1983, Huhti 1986)	89
Tabela 52. Wartość wskaźnika FEV ₁ wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min (Petraglia 1983).....	91
Tabela 53. Wartość wskaźnika FEV ₁ wyrażona jako średnia zmiana po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po zastosowaniu leku (Huhti 1986).....	92
Tabela 54. Wartość wskaźnika FVC wyrażona jako średnia zmiana po 60 min., 120 min., 240 min., 360 min. oraz 480 min. po zastosowaniu leku (Huhti 1986).....	93
Tabela 55. Wartość parametru VC wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min (Petraglia 1983).....	94
Tabela 56. Wartość parametru RV wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min (Petraglia 1983).....	94
Tabela 57. Częstość akcji serca wyrażona jako średnia wartość końcowa po 15 min., 30 min., 60 min., 120 min., 180 min., 240 min. oraz 360 min (Petraglia 1983).....	96
Tabela 58. Charakterystyka włączonego badania (Morton 1984)	97
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Morton 1984).....	98
Tabela 60. Kryteria wykluczenia (Morton 1984)	99
Tabela 61. Wskaźnik szczytowego przepływu wydechowego (Morton 1984)	99
Tabela 62. Procentowa obecność objawów w ciągu dnia i nocy (Morton 1984).....	100
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali doskonałą, dobrą, dostateczną lub słabą odpowiedź na leczenie na podstawie oceny pacjenta oraz lekarza (Morton 1984)	101
Tabela 64. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania FEN/IPR _{aero} [3]	104
Tabela 65. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji w badaniach RCT uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa - populacja pacjentów z astmą (Bonsignore 1986) oraz POChP (Petraglia 1983, Imhof 1993)	110
Tabela 66. Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań RCT - populacja pacjentów z astmą (Bonsignore 1986) oraz POChP (Petraglia 1983, Imhof 1993).....	112
Tabela 67. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji w badaniach długoterminowych uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa - populacja pacjentów z astmą (Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995) oraz POChP (Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B).....	114
Tabela 68. Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badaniach długoterminowych - populacja pacjentów z astmą (Barnabe 1986, Carlone 1986, Baculard 1995) oraz POChP (Ulmer 1979, Cecere 1986, Serra 1986 B).....	117
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów TEAEs; FEN/IPR _{aero} (Morton 1984)	121
Tabela 70. Liczby pacjentów, u których wystąpiły zapowiedziane zdarzenia niepożądane; dotychczasowe MDI vs FEN/IPR _{aero} (Morton 1984)	121
Tabela 71. Strategia wyszukiwania PubMed - FEN/IPR _{aero} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]	138
Tabela 72. Strategia wyszukiwania Embase - FEN/IPR _{aero} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]	138
Tabela 73. Strategia wyszukiwania Cochrane - FEN/IPR _{aero} [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]	139
Tabela 74. Strategia wyszukiwania PubMed - BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	140

Tabela 75. Strategia wyszukiwania Embase – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	140
Tabela 76. Strategia wyszukiwania Cochrane – BUD vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	140
Tabela 77. Strategia wyszukiwania PubMed – SALM/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	141
Tabela 78. Strategia wyszukiwania Embase – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	141
Tabela 79. Strategia wyszukiwania Cochrane – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.]	142
Tabela 80. Strategia wyszukiwania PubMed – BUD vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 2.10.2014 r.]	142
Tabela 81.	143
Tabela 82. Strategia wyszukiwania Cochrane – BUD vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 2.10.2014 r.]	143
Tabela 83. Strategia wyszukiwania PubMed – SALM/FLU vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 3.10.2014 r.]	144
Tabela 84. Strategia wyszukiwania Embase – SAL/FLU vs PL [data ostatniego wyszukiwania: 3.10.2014 r.]	144
Tabela 85. Strategia wyszukiwania Cochrane – SAL/FLU vs IPR [data ostatniego wyszukiwania: 6.10.2014 r.]	145
Tabela 86. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]	146
Tabela 87. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]	146
Tabela 88. Zestawienie badań: FEN/IPR_{aero} vs PL (<i>Salat 1987, Bonsignore 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Jędryś 1994, Russo 1986</i>)	153
Tabela 89. Zestawienie badań wykluczonych: BUD vs PL	155
Tabela 90. Zestawienie badań, w których BUD porównywany jest z PL (<i>Engel 1991, van Essen-Zandvliet 1993, Clark 1997</i>) wraz z oceną zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego (FEN/IPR_{aero} vs BUD, przez wspólny komparator – PL)	159
Tabela 91. Zestawienie badań wykluczonych: SAL/FLU vs PL	162
Tabela 92. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	164
Tabela 93. Ocena wiarygodności badania <i>Jędryś 1994</i>	164
Tabela 94. Ocena wiarygodności badania <i>Salatova 1987</i>	165
Tabela 95. Ocena wiarygodności badania <i>Salat 1987</i>	165
Tabela 96. Ocena wiarygodności badania <i>Rutkowski 1994</i>	165
Tabela 97. Ocena wiarygodności badania <i>Serra 1986</i>	166
Tabela 98. Ocena wiarygodności badania <i>Carnimeo 1986</i>	167
Tabela 99. Ocena wiarygodności badania <i>Crimi 1986</i>	167
Tabela 100. Ocena wiarygodności badania <i>Ulmer 1979</i>	167
Tabela 101. Ocena wiarygodności badania <i>Solari 1981</i>	168
Tabela 102. Ocena wiarygodności badania <i>Charoenpan 1990</i>	168
Tabela 103. Ocena wiarygodności badania <i>Petraglia 1983</i>	169
Tabela 104. Ocena wiarygodności badania <i>Huhti 1986</i>	169
Tabela 105. Ocena wiarygodności badania <i>Bonsignore 1986</i>	170
Tabela 106. Ocena wiarygodności badania <i>Imhof 1993</i>	170
Tabela 107. Badania nieopublikowane	171
Tabela 108. Kryteria oceny jakości danych według wytycznych GRADE	172

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (FEN/IPR_{aero})	147
Wykres 2. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (BUD) vs komparator wspólny (IPR) we wskazaniu astmy oskrzelowej	148
Wykres 3. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (SAL/FLU) vs komparator wspólny (IPR) we wskazaniu astmy oskrzelowej	148
Wykres 4. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (BUD) vs komparator wspólny (PL) we wskazaniu astmy oskrzelowej	149
Wykres 5. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora refundowanego (SAL/FLU) vs komparator wspólny (PL) we wskazaniu astmy oskrzelowej	150