

ANEKS

RELVAR ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC ORAZ ASTMY OSKRZELOWEJ

Wersja 1.00

Anita Stożek-Tutro
Paulina Kaźmierska
Magdalena Kulik
Jędrzej Tworzydło
Katarzyna Fijał
Patrycja Jaros
Przemysław Ryś



SPIS TREŚCI

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	11
2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO	18
3. DOSTĘPNOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	21
3.1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	22
3.1.2. Astma oskrzelowa	25
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	28
4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	28
4.1.1. Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim	28
4.1.2. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim	32
4.2. Astma oskrzelowa	50
4.2.1. Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim	50
4.2.2. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim	51
5. DODATKOWE DANE SKUTECZNOŚĆ / BEZPIECZEŃSTWO.....	59
5.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	59
5.1.1. FF/VI (92/22) vs TIO (10).....	59
5.2. Astma oskrzelowa	93
5.2.1. FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)	93
5.2.2. FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100).....	104
6. WYNIKI METAANALIZ.....	113
6.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	113
6.1.1. Porównanie bezpośrednie	113
6.1.2. Porównanie pośrednie.....	115
7. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW	138
7.1. Definicje.....	138
7.1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	138
7.1.2. Astma oskrzelowa	143
7.2. Skale pomiarowe.....	148
8. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI - DANE DLA POPULACJI AZJATYCKIEJ	150
8.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	150
8.2. Astma oskrzelowa	152
9. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	156

10. BADANIA KLINICZNE W TOKU	160
11. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	162
11.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych	162
11.2. Formularze do ekstrakcji danych	162
12. BIBLIOGRAFIA	165
13. SPIS TABEL	172
14. SPIS RYSUNKÓW.....	176

INDEKS SKRÓTÓW

6MWT	Sześciominutowy test marszowy (<i>Six-minute Walk Test</i>)
ACh	Leki antycholinergiczne
ACT	Skala do oceny kontroli objawów astmy (<i>Asthma Control Test</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
aPWV	Aortalna prędkość fali tętna (<i>Aortic pulse wave velocity</i>)
AQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z astmą (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
bd	Brak danych
BD	Bronchodilatator
BDI	Skala nasilenia duszności BDI (<i>Baseline Dyspnea Index</i>)
BDP	Dipropionian beklometazonu (<i>Beclometasone dipropionate</i>)
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
Bp	Bezpieczeństwo
BP	Ciśnienie tętnicze (<i>Blood pressure</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
BUD	Budezonid (<i>Budesonide</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)

CAT	Test oceny POChP (<i>COPD Assessment Test</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CRQ-SAS	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z POChP (<i>Chronic respiratory Questionnaire – Self-Administered Standardized</i>)
d	dzień
DB	Badanie podwójnie zaślepienie (<i>Double blind study</i>)
DPI	Inhalator proszkowy (<i>Dry powder inhaler</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FF	Furoinian flutykazonu (<i>Fluticasone furoate</i>)
FORM	Formoterol
FP	Propionian flutykazonu (<i>Fluticasone propionate</i>)
FU	Okres follow-up (<i>Follow-up</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GLOW2	Akronim badania klinicznego (<i>The GLycopirronium bromide in COPD airWays clinical Study 2</i>)
GLY	Glikopironium
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczenia POChP (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)

H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Pojemność wdechowa (<i>Inspiratory capacity</i>)
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled corticosteroids</i>)
INDA	Indakaterol
INHANCE	Akronim badania klinicznego (<i>Indacaterol vs Tiotropium to Help Achieve New COPD Treatment Excellence</i>)
IS	Wynik/różnica istotna statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive voice response systems</i>)
LABA	Długo działające β_2 -agoniści (<i>Long-acting β_2-agonists</i>)
LAMA	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (<i>Long-acting muscarinic antagonists</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least square mean</i>)
LTRA	Antagoniści receptora leukotrienowego (<i>Leukotriene receptor antagonist</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MID	Minimalna istotna różnica (<i>Minimally important difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mMRC	Skala nasilenia duszności MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>)

MOM	Mometazon (<i>Mometasone</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NC	Wynik nieistotny klinicznie
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie
OB	Okres obserwacji
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (<i>Oral corticosteroids</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (<i>Probability</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (<i>Pressurized metered dose inhaler</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc

PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PRED	Prednizon
QD	Raz na dobę (<i>łac. quaque die</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RABA	Szybko działające β_2 -mimetyki (<i>Rapid acting β_2-agonists</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RI	Okres wstępny (<i>Run-in</i>)
SABA	Krótko działające β_2 -mimetyki (<i>Short-acting β_2-agonists</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SAL	Salmeterol
SAMA	Krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych (<i>Short-acting muscarinic antagonists</i>)
SBU	Szwedzka Agencja HTA
SCS	Systemowe glikokortykosteroidy (<i>Systemic corticosteroids</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SF-36 (MOS – SF-36)	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)

SHINE	Akronim badania klinicznego (<i>Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy</i>)
Sk	Skuteczność
TDI	Skala nasilenia duszności TDI (<i>Transition Dyspnea Index</i>)
TH	Test heterogeniczności
TIO	Tiotropium
UPLIFT	Akronim badania klinicznego (<i>Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UC	Kortyzol w moczu (<i>Urinary cortisol</i>)
VAS	Wizualna Skala Analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
VI	Wilanterol (<i>Vilanterol</i>)
W	Okres wymywania (<i>Wash-out</i>)
w.n.	Wartość należna
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA

Tabela 1.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	asthma	143 149
#2	"asthma"[MeSH Terms]	104 012
#3	asthmas	143 155
#4	#1 OR #2 OR #3	143 155
#5	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH Terms]	35 202
#6	COPD	55 167
#7	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	35 825
#8	COAD	51 809
#9	"Chronic Obstructive Airway Disease"	252
#10	"Chronic Obstructive Lung Disease"	2926
#11	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	1996
#12	"Chronic Airflow Obstructions"	2
#13	"Chronic Airflow Obstruction"	513
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	57 498
#15	#4 OR #14	191 813
#16	"Fluticasone Furoate"	137
#17	fluticasone	3333
#18	"fluticasone"[Supplementary Concept]	2284
#19	GW685698	3
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	3333
#21	Vilanterol	68
#22	GW642444	2
#23	#21 OR #22	68
#24	#20 AND #23	39
#25	relvar	0
#26	breo	109
#27	#25 OR #26	109
#28	#24 OR #27	146
#29	"tiotropium"[Supplementary Concept]	662
#30	tiotropium	1006
#31	spiriva	1008

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#32	"BA 679 BR"	8
#33	"BA-679 BR"	8
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	1008
#35	budesonide	4659
#36	"budesonide"[Supplementary Concept]	3530
#37	#35 OR #36	4659
#38	formoterol	1731
#39	"formoterol"[Supplementary Concept]	1249
#40	#38 OR #39	1731
#41	#37 AND #40	613
#42	symbicort	146
#43	budfor	0
#44	edoflo	0
#45	#41 OR #42 OR #43 OR #44	629
#46	"Fluticasone Propionate"	1828
#47	#46 OR #17 OR #18	3333
#48	salmeterol	2421
#49	"salmeterol"[Supplementary Concept]	1590
#50	#48 OR #49	2421
#51	#47 AND #50	971
#52	"fluticasone, salmeterol drug combination"[Supplementary Concept]	225
#53	Seretide	255
#54	Advair	248
#55	asaris	1
#56	salmex	0
#57	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	984
#58	#28 OR #34 OR #45 OR #57	2457
#59	#15 AND #58	2132
#60	((((((((((((((((((((("randomized controlled trial"[PT])) OR (((("randomized controlled trial") OR random*) OR RCT)) OR (((((singl*) OR doubl*) OR trebl*) OR tripl*)) AND ((blind*) OR mask*))) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo)) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover)) AND ((trial) OR study))) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*)) OR (((random*) AND controlled) AND trial*)) OR (((random) OR randomly)) AND ((allocation) OR allocate)))))))))"	1 102 325
#61	#59 AND #60	1115
Data ostatniego przeszukania: 6 maja 2014 r.		

Tabela 2.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	'asthma'/exp AND [embase]/lim	153 780
#2	asthmas AND [embase]/lim	128
#3	#1 OR #2 AND [embase]/lim	153 790
#4	'pulmonary disease chronic obstructive'/exp AND [embase]/lim	60 172
#5	'copd'/exp AND [embase]/lim	60 172
#6	'chronic obstructive pulmonary disease'/exp AND [embase]/lim	60 172
#7	coad AND [embase]/lim	428
#8	'chronic obstructive airway disease' AND [embase]/lim	346
#9	'chronic obstructive lung disease'/exp AND [embase]/lim	60 172
#10	'airflow obstruction'/exp OR 'airflow obstructions' AND chronic AND [embase]/lim	4550
#11	'chronic airflow obstructions' AND [embase]/lim	2
#12	'chronic airflow obstruction'/exp AND [embase]/lim	60 127
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 AND [embase]/lim	62 561
#14	#3 OR #13 AND [embase]/lim	203 883
#15	'fluticasone furoate'/exp AND [embase]/lim	378
#16	'gw685698'/exp AND [embase]/lim	378
#17	'fluticasone'/exp AND [embase]/lim	5453
#18	#15 OR #16 OR #17 AND [embase]/lim	5798
#19	'vilanterol'/exp AND [embase]/lim	133
#20	'gw642444'/exp AND [embase]/lim	133
#21	#19 OR #20 AND [embase]/lim	133
#22	#18 AND #21 AND [embase]/lim	57
#23	'relvar'/exp AND [embase]/lim	46
#24	'breo'/exp AND [embase]/lim	46
#25	#22 OR #23 OR #24 AND [embase]/lim	95
#26	'tiotropium'/exp AND [embase]/lim	3115
#27	'spiriva'/exp AND [embase]/lim	3115
#28	'ba 679 br'/exp AND [embase]/lim	3115
#29	'ba-679 br'/exp AND [embase]/lim	3115
#30	#26 OR #27 OR #28 OR #29 AND [embase]/lim	3115
#31	'budesonide'/exp AND [embase]/lim	15 676
#32	'formoterol'/exp AND [embase]/lim	4219
#33	#31 AND #32 AND [embase]/lim	1673
#34	'symbicort'/exp AND [embase]/lim	1362
#35	budfor AND [embase]/lim	0
#36	edoflo AND [embase]/lim	0

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#37	#33 OR #34 OR #35 OR #36 AND [embase]/lim	2666
#38	'fluticasone propionate'/exp AND [embase]/lim	5542
#39	'fluticasone'/exp AND [embase]/lim	5453
#40	#38 OR #39 AND [embase]/lim	10 406
#41	'salmeterol'/exp AND [embase]/lim	6089
#42	#40 AND #41 AND [embase]/lim	2533
#43	'seretide'/exp AND [embase]/lim	170
#44	'advair'/exp AND [embase]/lim	2304
#45	asaris AND [embase]/lim	2
#46	salmex AND [embase]/lim	0
#47	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 AND [embase]/lim	4412
#48	#25 OR #30 OR #37 OR #47 AND [embase]/lim	7733
#49	#14 AND #48 AND [embase]/lim	6636
#50	'randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim OR (random* AND [embase]/lim) OR (rct AND [embase]/lim) OR (singl* AND [embase]/lim) OR (doubl* AND [embase]/lim) OR (trebl* AND [embase]/lim) OR (tripl* AND [embase]/lim) AND (blind* AND [embase]/lim) OR (mask* AND [embase]/lim))) OR (single AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (double AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (triple AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo controlled' AND [embase]/lim) OR ('blinding'/exp AND [embase]/lim) OR (controlled AND clinical AND trial AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND study* AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND trial* AND [embase]/lim) OR (random AND [embase]/lim) OR (randomly AND [embase]/lim) AND (allocation AND [embase]/lim) OR (allocate* AND [embase]/lim))) AND [embase]/lim	1 162 751
#51	#49 AND #50 AND [embase]/lim	2670
Data ostatniego przeszukania: 7 maja 2014 r.		

Tabela 3.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	asthma	22 739
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9320
#3	asthmas	22 739
#4	#1 OR #2 OR #3	22 744
#5	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2553
#6	COPD	7257
#7	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	4745
#8	COAD	128
#9	"Chronic Obstructive Airway Disease"	62
#10	"Chronic Obstructive Lung Disease"	1072
#11	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	383
#12	"Chronic Airflow Obstructions"	0

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#13	"Chronic Airflow Obstruction"	123
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	9670
#15	#4 OR #14	31 260
#16	"Fluticasone Furoate"	188
#17	GW685698	6
#18	fluticasone	3184
#19	#16 OR #17 OR #18	3186
#20	Vilanterol	72
#21	GW642444	8
#22	#20 OR #21	75
#23	#19 AND #22	47
#24	relvar	0
#25	breo	0
#26	#23 OR #24 OR #25	47
#27	tiotropium	683
#28	spiriva	42
#29	"BA-679 BR"	3
#30	"BA 679 BR"	3
#31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	688
#32	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1303
#33	budesonide	3076
#34	#32 OR #33	3076
#35	formoterol	1717
#36	#34 AND #35	732
#37	symbicort	180
#38	budfor	0
#39	edoflo	0
#40	#36 OR #37 OR #38 OR #39	764
#41	"Fluticasone Propionate"	2206
#42	fluticasone	3184
#43	#41 OR #42	3184
#44	salmeterol	2134
#45	#43 AND #44	1090
#46	Seretide	132
#47	Advair	71
#48	asaris	0
#49	salmex	0

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#50	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	1140
#51	#26 OR #31 OR #40 OR #50	2356
#52	#15 AND #51	2215
#53	#52 in Trials	1979
Data ostatniego przeszukania: 7 maja 2014 r.		

Tabela 4.
Wyniki przeszukania w pozostałych bazach informacji medycznych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe (wynik wyszukiwania)
Strony internetowe producentów leków	
GlaxoSmithKline – Clinical Study Register	fluticasone furoate (84); vilanterol (28); fluticasone furoate/vilanterol (21); fluticasone propionate (11); salmeterol (9); fluticasone propionate/salmeterol (100)
Novartis – Clinical Trial Results Database	tiotropium (5)
AstraZeneca Clinical Trials Website	budesonide (131); formoterol (107); Symbicort (114)
Boehringer Ingelheim – Clinical Study Results	Spiriva (78)
Data przeszukania: 10 grudnia 2013	
Strony internetowe najważniejszych instytucji stowarzyszonych w INAHTA	
AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality	"Fluticasone furoate" (0); vilanterol (0); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); ICS (163); LABA (41); tiotropium (32)
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	"Fluticasone furoate" (7); vilanterol (0); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); ICS (6); LABA (6); tiotropium (6)
CRD Centre for Reviews and Dissemination	"Fluticasone furoate" (4); vilanterol (2); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); ICS (102); LABA (47); tiotropium (69)
Data przeszukania: 12 grudnia 2013	
Strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się chorobami płuc	
AAAAI American Academy of Allergy Asthma and Immunology	Fluticasone furoate (3); Vilanterol (0); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
ATS American Thoracic Society	Fluticasone furoate (35); Vilanterol (27); "fluticasone furoate/vilanterol" (5); Relvar (0) Breo (0)
ERS European Respiratory Society	"Fluticasone furoate" (8); Vilanterol (6) "fluticasone furoate/ vilanterol" (2); Relvar (0); Breo (0)
PTA Polskie Towarzystwo Alergologiczne	Fluticasone furoate (0); Vilanterol (0) "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
PTChP Polskie Towarzystwo Chorób Płuc	Fluticasone furoate (0); Vilanterol (0) "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	Fluticasone furoate (0); Vilanterol (0) "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
EFA European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations	Fluticasone furoate (0); Vilanterol (0) "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
TSANZ Thoracic Society of Australia and New Zealand	Fluticasone furoate (0); Vilanterol (0) "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); Breo (0)
Data przeszukania: 4 grudnia 2013	

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe (wynik wyszukiwania)
	Inne
FDA Food and Drug Administration	"Fluticasone furoate" (97); vilanterol (41); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); "Breo Ellipta" (33); ICS (1690); LABA (205); tiotropium (168), Spiriva (470); "fluticasone propionate/salmeterol" (86); seretide (6); advair (956); "budesonide/formoterol" (50); symbicort (217)
EMA European Medicines Agency	"Fluticasone furoate" (474); vilanterol (264); "fluticasone furoate/vilanterol" (224); Relvar (213); ICS (275); LABA (929); tiotropium (508), Spiriva (23); "fluticasone propionate/salmeterol" (10); seretide (196); "budesonide/formoterol" (43); symbicort (31)
URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	"Fluticasone furoate" (0); vilanterol (0); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); ICS (0); LABA (0); tiotropium (0), Spiriva (0); "fluticasone propionate/salmeterol" (0); seretide (0); "budesonide/formoterol" (0); symbicort (0)
MHRA Medicines and Healthcare Regulatory Agency	"Fluticasone furoate" (65); vilanterol (0); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); Relvar (0); ICS (29); LABA (14); tiotropium (210), Spiriva (241); "fluticasone propionate/salmeterol" (1); advair (4); seretide (297); "budesonide/formoterol" (0); symbicort (146)
The Cochrane Library – Cochrane Database of Systematic Reviews	"Fluticasone furoate" (0); vilanterol (1); "fluticasone furoate/vilanterol" (0); ICS (44); LABA (21); tiotropium (11)
Data przeszukania: 13 grudnia 2013	

2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Tabela 5.
Dane demograficzne wykorzystane przy szacowaniu populacji z astmą i POChP. Ludność Polski według płci i wieku w 2013 roku [1]

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
13	378 970	194 299	184 671
14	386 147	198 123	188 024
15	399 917	205 092	194 825
16	416 433	213 411	203 022
17	430 694	220 416	210 278
18	450 465	229 722	220 743
19	473 852	241 652	232 200
20	492 681	251 419	241 262
21	517 126	264 008	253 118
22	538 568	274 869	263 699
23	547 168	278 948	268 220
24	558 160	284 022	274 138
25	572 134	290 981	281 153
26	590 186	299 863	290 323
27	620 500	314 772	305 728
28	648 144	329 011	319 133
29	668 071	338 782	329 289
30	667 288	338 396	328 892
31	642 422	325 777	316 645
32	634 164	320 997	313 167
33	637 726	323 272	314 454
34	626 417	317 779	308 638
35	614 862	311 719	303 143
36	613 130	310 665	302 465
37	603 438	305 417	298 021
38	582 071	294 810	287 261
39	560 003	283 511	276 492
40	538 486	272 303	266 183
41	517 846	261 404	256 442
42	499 736	252 077	247 659
43	482 851	243 394	239 457

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
44	469 531	236 206	233 325
45	463 254	232 859	230 395
46	462 306	232 008	230 298
47	466 270	233 667	232 603
48	474 263	237 332	236 931
49	484 310	241 526	242 784
50	491 312	244 284	247 028
51	502 292	248 882	253 410
52	525 545	258 836	266 709
53	556 820	273 019	283 801
54	583 280	284 875	298 405
55	596 350	289 630	306 720
56	596 306	288 244	308 062
57	594 117	285 932	308 185
58	582 897	278 639	304 258
59	566 384	268 506	297 878
60	556 214	261 802	294 412
61	542 951	253 105	289 846
62	522 121	241 583	280 538
63	494 841	227 438	267 403
64	472 168	215 234	256 934
65	444 456	200 969	243 487
66	404 437	180 487	223 950
67	326 727	143 829	182 898
68	267 591	115 873	151 718
69	258 534	110 550	147 984
70	248 022	104 629	143 393
71	249 375	103 558	145 817
72	258 342	105 405	152 937
73	258 855	103 395	155 460
74	253 275	99 274	154 001
75	247 305	95 276	152 029
76	241 784	91 488	150 296
77	232 687	86 253	146 434
78	218 712	79 478	139 234
79	203 861	72 569	131 292
80	194 579	67 611	126 968

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
81	186 888	63 378	123 510
82	176 105	58 291	117 814
83	159 342	51 140	108 202
84	138 593	43 135	95 458
85 lat i więcej	602 809	158 762	444 047

Tabela 6.
Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC [2, 3]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu, kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

mMRC - modified Medical Research Council.

Tabela 7.
Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali CAT [2, 3]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
			Suma punktów Wynik

CAT - COPD Assessment Test.

3. DOSTĘNOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (Relvar Ellipta) oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową oraz pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych, dostępnych dla danej opcji terapeutycznej, dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia, które przedstawia tabela poniżej (Tabela 8). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację aktualnych i wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). W przypadku ich braku do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano badania pierwotne będące randomizowanymi próbami klinicznymi. Danych poszukiwano w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, Cochrane Library) oraz na stronach producenta leku (GlaxoSmithKline). Data ostatniego przeszukania przypada na 19 sierpnia 2013 r.

Tabela 8.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej w odniesieniu do pacjentów z astmą oskrzelową

Obszar	Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej
POChP	
Populacja	Dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela
Oceniane interwencje	FF/VI (92/22)
Komparator	FP/SAL* lub BUD/FORM* TIO (10) <i>*Preparaty złożone ICS/LABA w dawkach ekwiwalentnych dla preparatu FF/VI</i>
Punkty końcowe	Parametry opisujące funkcjonowanie płuc, kontrola objawów choroby, jakość życia, bezpieczeństwo.
Metodyka	Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT Badania RCT
ASTMA	
Populacja	Pacjenci ≥12 r.ż., u których zalecane jest jednoczesne stosowanie LABA i ICS, tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA w razie potrzeby
Oceniane interwencje	FF/VI (92/22) lub FF/VI (184/22)
Komparator	FP/SAL* lub BUD/FORM* *Preparaty złożone ICS/LABA w dawkach ekwiwalentnych dla preparatu FF/VI
Punkty końcowe	Parametry opisujące funkcjonowanie płuc, kontrola objawów choroby, jakość życia, bezpieczeństwo.
Metodyka	Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT Badania RCT

3.1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Dostępność badań dla FF/VI (92/22)

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (92/22) w docelowej populacji pacjentów. Z tego względu poszukiwano pierwotnych doniesień naukowych dotyczących FF/VI (92/22). W wyniku niesystematycznego wyszukiwania w bazach oraz innych źródłach informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 9 badań RCT, w tym 3 badania uwzględniające porównania bezpośrednie z opcjami terapeutycznymi obecnie stosowanymi w leczeniu POChP:

- 1 badanie dla porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100),
- 2 badania dla porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji pacjentów, u których występowały choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższone ryzyko tych chorób.

Wszystkie zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Dostępność dowodów naukowych dla preparatu FF/VI (92/22) w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badanie	Liczebność badania	Interwencja (Dawka [µg/dobę])	Komparator (Dawka [µg/dobę])	OI [tyg.]
FF/VI (92/22)				
Agusti 2013	528	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	12
HZC115247^a	157	FF/VI (92/22)	TIO (10)	12
HZC115805^a	623	FF/VI (92/22)	TIO (10)	12
Kerwin 2013	1030	FF/VI (92/22)	PLC FF (92) VI (22)	24
Martinez 2013	1224	FF/VI (92/22)	PLC FF (92) FF (184) VI (22)	24
HZC102871	1622	FF/VI (92/22)	VI (22)	52
HZC102970	1633	FF/VI (92/22)	VI (22)	52
HZC113109	519	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100) ^b	12
HZC112352	511	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100) ^b	12

a) Badania przeprowadzone w populacji pacjentów z POChP, u których występowały choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub wysokie ryzyko tych chorób.

b) Zgodnie z odpowiednimi ChPL dawka niezarejestrowana u pacjentów z POChP.

Dostępność badań dla komparatorów

W kolejnym etapie poszukiwano badań klinicznych umożliwiających porównanie FF/VI (92/22) z innymi preparatami z grupy ICS/LABA, tj. BUD/FORM oraz z TIO z wykorzystaniem metody porównania pośredniego z dostosowaniem. W wyniku przeszukania baz oraz innych źródeł informacji

medycznej zidentyfikowano 4 opracowania wtórne, spośród których w 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TIO względem PLC (Dong 2013, Karner 2012), w 1 oceniano bezpieczeństwo BUD/FORM względem FP/SAL (Halpin 2011), oraz w 1 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL względem TIO (Welsh 2013). [4–7] Analiza referencji odnalezionych opracowań wtórnych, a także wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez zespół GOLD (2013), pozwoliła na identyfikację łącznie 27 badań klinicznych (Tabela 10).

Tabela 10.
Zidentyfikowane doniesienia naukowe dla potencjalnych komparatorów

Porównanie	OI [tyg.]	Badania
TIO (10) vs PLC	12	Beeh 2006, Covelli 2005, Freeman 2007, Johansson 2008, Magnussen 2008, Moita 2008, NCT00144326, Verkinde 2006
	24 (±4)	Ambrosino 2008, Casaburi 2005, Niewoehner 2005, Brusasco 2003, Troosters 2011
	36	Tonnel 2008
	48 (±4)	Chan 2007, Powrie 2007, Dusser 2005, Casaburi 2002
	≥96	Cooper 2010; Tashkin 2008A (UPLIFT)
TIO (10) vs VI (22)	24	DB2113360
TIO (10) vs FP/SAL (1000/100)	12	SCO40034 ^a
	104	INSPIRE ^b
BUD/FORM (640/18) vs PLC	26	Tashkin 2008B
	52	Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003

a) Badanie opisane jako *exploratory study*. Badanie nie posiada także odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami.
b) W badaniu utracono wysoką liczbę pacjentów (FP/SAL: 35% vs TIO: 42%), co może stanowić potencjalne źródło heterogeniczności.

Wnioski

Odnalezione badania kliniczne w ramach analizy dostępności dowodów naukowych wskazały na możliwość:

1. bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100) w docelowej populacji pacjentów,
2. bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z POChP z obciążeniem kardiologicznym, rozumianym jako występowanie chorób sercowo-naczyniowych i/lub podwyższone ryzyko wystąpienia tych chorób,
3. porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10), w 24 (±4) tygodniowym okresie interwencji, przez wspólną grupę referencyjną, tj. PLC lub VI (22), w docelowej populacji pacjentów,
4. porównania pośredniego FF/VI (92/22) z BUD/FORM (640/18), w 24 (±4) tygodniowym okresie interwencji, przez wspólną grupę referencyjną, tj. PLC w docelowej populacji pacjentów.

Odnalezione badania kliniczne wskazują na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) przez FP/SAL (1000/100) ze względu na potencjalnie wysoką heterogeniczność dostępnych badań klinicznych dla porównania FP/SAL (1000/100) z TIO (10), deklarowaną przez autorów opublikowanych opracowań wtórnych. [7]

Poniżej zaprezentowano interpretację graficzną możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) oraz BUD/FORM (640/18) (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 1.

Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) przez PLC z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc



Rysunek 2.

Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) przez VI (22) z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc



Rysunek 3.

Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z BUD/FORM (640/18) z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc



3.1.2. Astma oskrzelowa

Dostępność badań dla FF/VI (92/22) oraz FF/VI (184/22)

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (92/22) oraz (184/22) w docelowej populacji pacjentów. Z tego względu poszukiwano pierwotnych doniesień naukowych dotyczących FF/VI (92/22) i (184/22). W wyniku niesystematycznego wyszukiwania w bazach i innych źródłach informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 6 badań RCT, w tym jedno uwzględniające porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w ekwiwalentnej dawce, tj. FP/SAL (500/100). Wszystkie zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badania zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Dostępność dowodów naukowych dla preparatu FF/VI (92/22) oraz FF/VI (184/22) w populacji z astmą oskrzelową

Badanie	Liczebność badania	Interwencja (Dawka [µg/dobę])	Komparator (Dawka [µg/dobę])	OI [tyg.]
FF/VI (92/22)				
Allen 2013*	185	FF/VI (92/22)	PRED (10 mg) PLC	6
HZA106827	610	FF/VI (92/22)	FF (92) PLC	12
Woodcock 2013	806	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	24
HZA106837	2019	FF/VI (92/22)	FF (92)	52
Busse 2013*	503	FF/VI (92/22)	FP (1000)	52
FF/VI (184/22)				
Allen 2013*	185	FF/VI (184/22)	PRED (10 mg) PLC	6
O'Byrne 2013	588	FF/VI (184/22)	FF (184) FP (1000)	24
Busse 2013*	503	FF/VI (184/22)	FP (1000)	52

* W badaniu oceniano dwie dawki FF/VI zarejestrowane w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową, tj. dawkę 92/22 µg/dobę i 184/22 µg/dobę.

Dostępność badań dla komparatorów

W kolejnym etapie poszukiwano badań klinicznych umożliwiających porównanie FF/VI (92/22) oraz FF/VI (184/22) z ekwiwalentnymi dawkami innych preparatów złożonych ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM. W wyniku przeszukania baz oraz innych źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne opracowane przez kanadyjską agencję HTA (CADTH), w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów ICS/LABA pomiędzy sobą oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa ICS/LABA względem ICS. [8] Analiza referencji odnalezionego opracowania wtórnego pozwoliła na identyfikację łącznie 3 potencjalnie przydatnych badań klinicznych.

Tabela 12.
Zidentyfikowane doniesienia naukowe dla potencjalnych komparatorów

Porównanie	OI [tyg.]	Badania
FF/VI (92/22)		
BUD/FORM (320/18)	12	Corren 2007
BDP/FORM (338/20)	12	Pappi 2007
FF/VI (184/22)		
FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)	28	Aubier 1999

Wnioski

Odnalezione badania kliniczne w ramach analizy dostępności dowodów naukowych wskazały na możliwość:

5. bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) w docelowej populacji pacjentów,
6. porównania pośredniego FF/VI (92/22) z ekwiwalentnymi dawkami BUD/FORM lub BDP/FORM w 12 (± 4) tygodniowym okresie interwencji przez wspólną grupę referencyjną, tj. PLC w docelowej populacji pacjentów,
7. porównania pośredniego FF/VI (184/22) z FP/SAL w 24 (± 4) tygodniowym okresie interwencji przez wspólną grupę referencyjną, tj. FP (1000) w docelowej populacji pacjentów.

Nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego FF/VI (184/22) z ekwiwalentną dawką BUD/FORM.

Poniżej zaprezentowano interpretację graficzną możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z ekwiwalentnymi dawkami BUD/FORM i BDP/FORM oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100).

Rysunek 4.
Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM w populacji z astmą oskrzelową



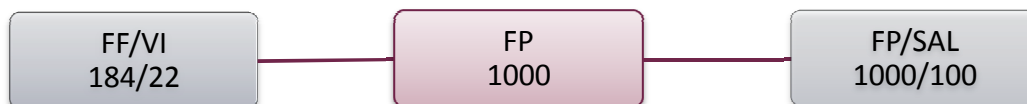
Rysunek 5.

Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (92/22) z BDP/FORM w populacji z astmą oskrzelową



Rysunek 6.

Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (184/22) z FP/SAL w populacji z astmą oskrzelową



4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

4.1.1. Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim

Agusti 2013			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem złożonego preparatu FP/SAL.			
Kryteria włączenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek \geq 40 lat, 2. palacze lub byli palacze \geq10 paczkolet, 3. FEV1/FVC \leq0,70 i FEV1 \leq70% w.n. po podaniu BD, 4. \geq1 umiarkowane zaostrzenie (wymagające podania OCS lub antybiotyków) lub poważne zaostrzenie (prowadzące do hospitalizacji) w przeciągu 3 lat przed badaniem. 			
Kryteria wyłączenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. inna poważna choroba lub infekcja, 3. hospitalizacja z powodu POChP w przeciągu 12 tyg. przed badaniem, 4. ostre pogorszenie choroby wymagające użycia kortykosteroidów lub antybiotyków w przeciągu 6 tyg. przed badaniem. 			
POPULACJA			
	FF/VI	FP/SAL	
Liczebność grup	266	262	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,0 (8,1)	62,9 (9,1)	
Odsetek mężczyzn	80%	84%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,28 (0,43) ^a	1,30 (0,45) ^a	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	43,0 (11,9) ^a	43,0 (12,3) ^a	
Odsetek stosujących ICS	bd	bd	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z \geq 1 zaostrzeniem POChP	Umiarkowane ^b	89%	89%
	Ciężkie ^c	25%	27%
Odsetek aktualnie palących	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	92/22 (100/25)	bd (1000/100)	
Schemat dawkowania	92/22 x 1 inh./QD	500/50 x 1 inh./BID	
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (Accuhaler)	
Użycie spejsera	NIE	NIE	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ipratropium, mukolityki oraz tlenoterapia przez		

Agusti 2013	
	≤12 h dziennie, pod warunkiem stosowania stałej dawki w trakcie badania.
Okres interwencji [tyg.]	12
Okres obserwacji [tyg.]	14 (RI: 2; OI: 12)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I^o punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS ze stratyfikacją ze względu na stopień odwracalności obturacji oskrzeli.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 23 (9%); FP/SAL: 16 (6%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • jakość życia w skali SGRQ-C, • profil bezpieczeństwa.

a) Przed podaniem BD.

b) Zaostrożenia wymagające podania OCS lub antybiotyków w przeciągu 3 lat przed badaniem.

c) Zaostrożenia prowadzące do hospitalizacji w przeciągu 3 lat przed badaniem.

HZC115247		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w porównaniu z TIO.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. udokumentowana POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥10 paczkolet, 4. FEV1/FVC ≤70% i FEV1 po podaniu BD ≤70% w.n., 5. aPWV ≥11,0 m/s. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne schorzenie uniemożliwiające udział w badaniu, 2. stosowanie leków niedozwolonych w badaniu. 		
POPULACJA		
	FF/VI	TIO
Liczebność grup	127	130
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	66,7 (7,20)	67,7 (7,34)
Odsetek mężczyzn	85%	86%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,255 (0,4910)	1,293 (0,4719)

HZC115247		
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	92/22 (100/25)	10 (18)
Schemat dawkowania [μ g]	92/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	15 (RI: 2; OI: 12; FU: 1)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana aortalnej prędkości fali tętna (aPWV)	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 15 (12%); TIO: 17 (13%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> aPWV, parametry spirometryczne: FEV1 i IC, profil bezpieczeństwa. 	

HZC115805

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w porównaniu z TIO.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. udokumentowana POChP wg ATS/ERS,
3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
4. FEV1/FVC $\leq 70\%$ i $30 \leq FEV1 \leq 70\%$ w.n. (obliczone wg National Health and Nutrition Examination Survey III) po podaniu BD,
5. zdiagnozowana choroba sercowo-naczyniowa lub wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (jedno z poniższych):
 - a. ugruntowana choroba naczyń wieńcowych,

HZC115805

- b. ugruntowana choroba naczyń obwodowych,
- c. udar niedokrwienny mózgu,
- d. potwierdzony przemijający atak niedokrwienny,
- e. zawał mięśnia sercowego, o ile nie wystąpił w ciągu 6 mies. przed badaniem (tacy pacjenci byli wykluczani) lub obecność jednego z poniższych czynników ryzyka:
- f. nadciśnienie tętnicze krwi,
- g. hipercholesterolemia,
- h. cukrzyca leczona farmakologicznie.

Kryteria wyłączenia^a

1. Astma,
2. inne schorzenia układu oddechowego (w tym, POChP związane z niedoborem α 1-antytrypsyny, aktywna gruźlica, nowotwór płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne), choroba śródmiąższowa płuc lub inna aktywna choroba płuc,
3. operacja zmniejszenia objętości płuc w przebiegu 12 mies. przed badaniem,
4. nieprawidłowości w rentgenie lub CT płuc niezwiązane z POChP,
5. hospitalizacja w odpowiedzi na niedostateczną kontrolę POChP w przebiegu 12 tyg. przed badaniem,
6. źle kontrolowana POChP w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, zdefiniowana jako ostre pogorszenie POChP leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza,
7. infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca antybiotyków w przebiegu 6 tyg. przed badaniem,
8. umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP i/lub infekcja dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc) w okresie *run-in*,
9. nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera,
10. obecność klinicznie istotnych, niestabilnych zaburzeń kardiologicznych, neurologicznych, psychiatrycznych, hepatologicznych, nefrologicznych, immunologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych lub wrzodów żołądka,
11. nowotwór nieznajdujący się w całkowitej remisji w przebiegu 5 lat przed badaniem,
12. alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub jego komponenty, ciężka alergia na białka mleka,
13. schorzenia stanowiące przeciwwskazanie do terapii lekami antycholinergicznymi (jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego),
14. nadużywanie alkoholu, substancji niedozwolonych w przebiegu 2 lat przed badaniem,
15. ciąża, karmienie piersią, planowanie zajścia w ciążę,
16. brak możliwości odstawienia salbutamolu na 4 h przed przeprowadzeniem testów spirometrycznych,
17. długoterminowa tlenoterapia lub stosowanie tlenu w nocy >12 h/dobę,
18. udział w programie rehabilitacji płuc w przebiegu 4 tyg. przed badaniem,
19. brak *compliance* w zakresie uzupełniania dzienniczka,
20. brak *compliance* w zakresie procedur wymaganych protokołem badania (stosowanie terapii niedopuszczonych protokołem badania),
21. choroba psychiatryczna, niedobór intelektualny, niska motywacja lub inne stany ograniczające uczestnictwo w badaniu,
22. powiązanie z miejscem prowadzenia badania.

POPULACJA

	FF/VI	TIO
Liczebność grup	310	313
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	62,9 (8,09)	62,3 (7,98)
Odsetek mężczyzn	62%	67%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,46 (0,446)	1,50 (0,456)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	49,4 (10,47)	49,7 (11,08)
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z \geq1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μg]	92/22 (100/25)	10 (18)
Schemat dawkowania [μg]	92/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD

HZC115805		
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	15 (RI: 2; OI: 12; FU: 1)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I° punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; ze stratyfikacją ze względu na obecność zaostrzeń choroby i odwracalność obturacji; brak opisu metody.	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 19 (6%); TIO: 39 (12%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Z powodu braku innych źródeł danych kryteria wyłączenia opisano na podst. danych z raportu ze strony ClinicalTrials.gov.

4.1.2. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim

Badania dotyczące FF/VI

Kerwin 2013
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno i z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FF/VI i PLC.
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. FEV1/FVC $\leq 70\%$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD (NHANES III), 5. mMRC ≥ 2.

Kerwin 2013		
Kryteria wyłączenia		
5. Astma, 6. inna niż POChP choroba dróg oddechowych, 7. chirurgiczna redukcja objętości płuc w ciągu 12 mies. przed badaniem, 8. źle kontrolowana POChP, zdefiniowana jako ostre pogorszenie choroby leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, 9. hospitalizacja z powodu POChP w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, 10. infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca użycia antybiotyku w przebiegu 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, 11. długoterminowa tlenoterapia lub konieczność podawania tlenu w nocy ≥ 12 h/dobę, 12. nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera, 13. brak <i>compliance</i> w zakresie uzupełniania dzienniczka.		
POPULACJA		
	FF/VI	PLC
Liczebność grup	206	207
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	62,3 (8,49)	62,1 (8,80)
Odsetek mężczyzn	67%	68%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,246 (0,4952) ^a ; 1,410 (0,5018) ^b	1,261 (0,4467) ^a ; 1,448 (0,4682) ^b
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	42,3 (12,74) ^a ; 47,8 (12,28) ^b	42,4 (12,80) ^a ; 48,5 (12,46) ^b
Odsetek stosujących ICS	23	22
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP ^c	umiarkowane	22%
	ciężkie	7%
Odsetek aktualnie palących	54%	54%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	92/22 (100/25)	x
Schemat dawkowania [μ g]	92/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bromek ipratropium w stabilnej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	26 (RI: 2; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I ^o punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 w okresie 0–4 h po przyjęciu leku oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 przed przyjęciem leku (tj. 23-24 h po poprzedniej dawce); (współistniejące I ^o PK).	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, centralna ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu.	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, brak opisu metody	

Kerwin 2013	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii oraz PP (<i>confirmatory analysis</i>).
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI 55 (27%); PLC: 69 (33%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, PEF, • kontrola POChP, • duszność w skali CRQ-SAS, • zaostrzenia, • jakość życia (skala CRQ-SAS), • profil bezpieczeństwa.

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

c) W przebiegu 1 roku przed badaniem.

Martinez 2013			
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno i z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FF/VI i PLC			
Kryteria włączenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkołat, 4. FEV1/FVC $\leq 70\%$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD (NHANES III), 5. mMRC ≥ 2. 			
Kryteria wyłączenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inna niż POChP choroba dróg oddechowych, 2. chirurgiczna redukcja objętości płuc w ciągu 12 mies. przed badaniem, 3. ostre pogorszenie choroby leczone samodzielnie przez pacjenta za pomocą kortykosteroidów lub antybiotyków lub wymagające zastosowania terapii przepisanej przez lekarza w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, 4. hospitalizacja z powodu POChP w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, 5. infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca użycia antybiotyków w przebiegu 6 tyg. przed badaniem, 6. nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG lub monitorowania metodą Holtera, 7. brak <i>compliance</i> w zakresie uzupełniania dzienniczka, 8. długoterminowa tlenoterapia lub konieczność podawania tlenu w nocy ≥ 12 h/dobę. 			
POPULACJA			
	FF/VI	PLC	
Liczebność grup	204	205	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	61,9 (8,79)	61,9 (8,14)	
Odsetek mężczyzn	71%	74%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,357 (0,5188) ^a ; 1,491 (0,5094) ^b	1,349 (0,4512) ^a ; 1,504 (0,4675) ^b	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	43,8 (13,81) ^a ; 48,1 (12,85)	43,5 (13,00) ^a ; 48,3 (12,71) ^b	
Odsetek stosujących ICS	18%	23%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP^c	umiarkowane	25%	19%
	ciężkie	12%	10%
Odsetek aktualnie palących	53%	53%	

Martinez 2013		
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	92/22 (100/25)	x
Schemat dawkowania [μ g]	92/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bromek ipratropium w stabilnej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	26 (RI: 2; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 w okresie 0–4 h po przyjęciu leku oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 przed przyjęciem leku (tj. 23-24 h po poprzedniej dawce); (współlistniejące I ^o PK).	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, centralna ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu.	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, brak opisu metody	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	FFVI: 60 (29%); PLC: 59 (29%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • zaostżenia, • duszność w skali CRQ-SAS, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

c) W przeciągu 1 roku przed badaniem.

Badania dotyczące TIO

Brusasco 2003	
Raport z dwóch identycznych randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, podwójnie maskowanych, równoległych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem SAL i PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >40 lat, 2. palacze lub byli palacze >10 paczkołat, 3. FVC $\leq 0,70$ i FEV1 $\leq 65\%$ w.n. 	
Kryteria wyłączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. alergiczny nieżyt nosa, 3. atopia, 	

Brusasco 2003		
4. podniesiony poziom eozynofili we krwi, 5. tlenoterapia, 6. infekcja górnych dróg oddechowych w przebiegu 6 mies. przed badaniem, 7. inne niż POChP poważne schorzenia (zdefiniowane jako schorzenia, które – w opinii badacza – mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub zakłócić wyniki badania).		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	402	400
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,8 (8,0)	64,6 (8,6)
Odsetek mężczyzn	77%	76%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	9,0 (7,3)	9,8 (7,4)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,12 (0,39)	1,09 (0,40)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	39,2 (11,6)	38,7 (12,1)
Odsetek stosujących ICS	64%	65%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	42%	41%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [µg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: kontynuacja terapii ICS, kontynuacja terapii OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik), teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi)	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	26 (RI: 2; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
I° punkt końcowy	Niejasne	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	Niejasne	
Utrata z badania (0 pkt)	TIO: 62 (15%), PLC: 103 (26%); brak wyczerpującego opisu przyczyn utraty z badania.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	

Brusasco 2003		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • duszność w skalach BDI, TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • zaostrzenia, • hospitalizacje, • profil bezpieczeństwa. 	
Casaburi 2002		
Raport z dwóch identycznych randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, równoległych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP wg ATS, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1 ≤ 65 w.n. 5. wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. alergiczny nieżyt nosa, 3. atopia, 4. poziom eozynofili ≥ 600 komórek/mm³, 5. regularne użycie tlenoterapii, 6. terapia OCS przekraczająca dawkę 10 mg PRED lub odpowiednika w przebiegu 1 mies. przed badaniem, 7. obciążenie kardiologiczne (zawał serca ≤ 1 roku przed badaniem, niewydolność serca ≤ 3 lat przed badaniem, arytmia wymagająca farmakoterapii). 		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	550	371
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	65 (9)	65 (9)
Odsetek mężczyzn	67%	63%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	8,6 (7,4)	8,1 (6,8)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,04 (0,41)	1,00 (0,44)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	39,1 (13,7)	38,1 (14,1)
Odsetek stosujących ICS	44	40
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μ g]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: stała dawka teofiliny, ICS, OCS (≤ 10 mg PRED lub odpowiednik), wszystkie dodatkowe leki uznane za konieczne (z wyjątkiem LABA i antycholinergicznym).	

Casaburi 2002	
Okres interwencji [tyg.]	49
Okres obserwacji [tyg.]	51 (RI: 2; OI: 49)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opis metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasny
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, PLC identyczne z TIO, podawane za pomocą identycznego inhalatora
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (0 pkt)	TIO: 103 (19%); PLC: 103 (28%); niepełny opis utraty z badania.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim Pharma Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV₁, FVC, PEF, • zaostżenia, • kontrola POChP, • duszność w skalach BDI i TDI, • jakość życia w skalach SGRQ, SF-36 • profil bezpieczeństwa.

Donohue 2002		
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO oraz SAL względem PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek \geq 40 lat, 2. palacze lub byli palacze >10 paczkołat, 3. wartość FEV1 \leq60% w.n., 4. wartość FEV1/FVC \leq70%. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. alergiczny nieżyt nosa, 3. atopia, 4. podwyższona całkowita liczba eozynofiliów, 5. niedawno przebyte zapalenie dróg oddechowych, 6. regularne użycie tlenoterapii >1 h/dobę, 7. inne niż POChP poważne schorzenia (zdefiniowane jako schorzenia, które – w opinii badacza – mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub zakłócić wyniki badania). 		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	209	201
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64,5 (7,9)	65,6 (7,8)
Odsetek mężczyzn	74%	75%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	9,2 (7,8)	9,7 (7,9)

Donohue 2002		
FEV1 [l] średnia (SD)	1,11 (0,39)	1,06 (0,36)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	66%	66%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [µg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: kontynuacja terapii ICS, kontynuacja terapii OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik), teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi).	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	26 (RI: 2; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
I° punkt końcowy	Niejasne	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, dla których dostępne były dane <i>baseline</i> i po 2 tyg. terapii.	
Utrata z badania (0 pkt)	TIO: 25 (12%); PLC: 56 (28%); niepełny opis utraty z badania.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, • kontrola POChP, • duszność w skalach BDI, TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa. 	

GLOW2

Randomizowane, wielośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glikopirionium (GLY) względem TIO oraz PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. umiarkowana-ciężka POChP w st. II lub III wg GOLD,
3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
4. wartość FEV1 $\geq 30\%$ i $\leq 80\%$ w.n., po podaniu BD,
5. wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$ po podaniu BD.

Kryteria wyłączenia

1. Infekcja dolnych dróg oddechowych w przebiegu 6 tyg. przed badaniem,
2. współistniejąca choroba płuc (gruźlica, rozstrzenie oskrzeli),
3. astma,
4. nowotwór,
5. zespół wydłużonego QT lub QTc >450 ms (mężczyźni), >470 ms (kobiety),
6. objawowy przerost prostaty,
7. zwężenie szyi pęcherza moczowego,
8. umiarkowana/ciężka niewydolność nerek,
9. zatrzymanie moczu,
10. jaskra z wąskim kątem przesączania,
11. niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny,
12. uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej,
13. przeciwwskazania do stosowania tiotropium lub ipratropium lub wystąpienie reakcji niepożądanych na wziewne leki antycholinergiczne.

POPULACJA

	TIO	PLC
Liczebność grup	267	268
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,9 (8,2)	63,6 (9,1)
Odsetek mężczyzn	63%	65%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	7,5 (6,6)	7,4 (6,6)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,3 (0,5) ^a ; 1,5 (0,5) ^b	1,4 (0,5) ^a ; 1,5 (0,5) ^b
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	56,0 (13,0) ^b	56,4 (14,0) ^b
Odsetek stosujących ICS	1%	1%
Odsetek stosujących ICS/LABA	36%	33%
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	27%	23%
Odsetek aktualnie palących	44%	46%

SCHEMAT BADANIA

Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: stała dawka ICS	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	55 (W: 1; RI: 2; OI: 52)	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
---------------------------------------	-----

GLOW2	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania GLY vs PLC; badanie nie miało na celu wykazania <i>superiority</i> względem porównania GLY vs TIO.
Io punkt końcowy	Średnia wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia w ramieniu TIO
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 62 (23%), PLC: 76 (28%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Duszność w skali TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • kontrola POChP, • zaostrzenia, • parametry spirometryczne: FEV1 i FVC, • profil bezpieczeństwa.

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

INHANCE
Randomizowane, wielośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, składające się z dwóch etapów, pierwszy etap wyboru dawki indakaterolu (INDA) oraz drugi oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INDA oraz TIO względem PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. umiarkowana-ciężka postać POChP wg GOLD, 3. palacze lub byli palacze ≥ 20 paczkolet, 4. wartość FEV1 po podaniu BD $\geq 30\%$ i $< 80\%$ w.n., 5. wartość FEV1/FVC $< 70\%$.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma.

POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	415	418
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64,0 (8,77)	63,6 (8,92)
Odsetek mężczyzn	65%	61%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,45 (0,505) ^a	1,51 (0,490) ^a
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	53,9 (15,56) ^a	56,1 (14,27) ^a
Odsetek stosujących ICS	35%	40%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd

INHANCE		
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: kontynuacja terapii ICS	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	28 (RI: 2; OI: 26)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania INDA vs PLC, <i>non-inferiority</i> dla porównania INDA vs TIO.	
I ^o punkt końcowy	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS ze stratyfikacją ze względu na palenie lub jego brak.	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK	
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia w ramieniu TIO.	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 89 (21%); PLC: 131 (31%); prawidłowy opis utraty z badania.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, • kontrola POChP, • duszność w skali TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Po podaniu BD.

Niewoehner 2005	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. FEV1/FVC $\leq 70\%$ i FEV1 $\leq 60\%$ w.n. 	
Kryteria wyłączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. zawał mięśnia sercowego w przebiegu 6 mies. przed badaniem, 3. poważna arytmia lub hospitalizacja w wyniku niewydolności serca w przebiegu 1 roku przed badaniem, 4. umiarkowana do poważnej niewydolność nerek, 5. umiarkowana do ciężkiego objawowy przerost prostaty, 	

Niewoehner 2005		
6. zwężenie szyi pęcherza moczowego, 7. jaskra z wąskim kątem przesączania, 8. aktualna radio- lub chemioterapia z powodu choroby nowotworowej, 9. stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub PRED w dziennej dawce ≥ 20 mg (lub ekwiwalent), 10. niewyleczone zaostrzenie POChP w przeciągu 30 dni przed badaniem.		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	914	915
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	67,6 (8,7)	68,1 (8,5)
Odsetek mężczyzn	98%	99%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	12,2 (10,4)	11,9 (10,5)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,04 (0,40)	1,04 (0,40)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	35,6 (12,6)	35,6 (12,6)
Odsetek stosujących ICS	61%	58%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	29%	30%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: bd Leczenie dodatkowe: wszystkie leki stosowane w leczeniu dróg oddechowych, włącznie z ICS i LABA (wyjątek stanowią leki antycholinergiczne), antybiotyki, steroidy systemowe	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	26	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami choroby oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych w wyniku zaostrzenia choroby (współistniejące I° PK).	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; centralna	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z TIO.	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i dla których dostępne były jakiekolwiek dane z okresu obserwacji (<i>any follow-up contact</i>).	
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 149 (16%), PLC 245: (27%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	5/5	

Niewoehner 2005		
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim Italy, Pfizer Inc.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • zaostrzenia, • hospitalizacje, • profil bezpieczeństwa. 	
SHINE		
Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu indakaterol/glikopironium (INDA/GLY) w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno, a także z TIO i PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. umiarkowana-ciężka postać POChP (st. II lub III wg GOLD), 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1 $\geq 30\%$ i $< 80\%$ w.n. po podaniu BD, 5. wartość FEV1/FVC $< 70\%$ po podaniu BD. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym, 2. Przeciwwskazania lub reakcje niepożądane/nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę (lub substancje o podobnym profilu), 3. zespół wydłużonego QT lub QTc > 450 ms (mężczyźni i kobiety), 4. klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG, 5. cukrzyca typu I lub źle kontrolowana cukrzyca typu II, 6. jaskra z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu, 7. choroba nowotworowa z wyjątkiem ograniczonego raka podstawnomórkowego skóry, 8. istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub inne istotne klinicznie schorzenia (niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory w st. III i IV w skali NYHA, zawał mięśnia sercowego, arytmia, niekontrolowana nad- lub niedoczynność tarczycy, hypokalcemia, podwyższony poziom katecholamin nadnerczy i inne schorzenia wpływające na bezpieczeństwo pacjenta, <i>compliance</i> i wyniki badania), 9. pacjenci niebędący w stanie używać elektronicznego dzienniczka, 10. pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do protokołu badania, 11. konieczność długoterminowej tlenoterapii > 15 h/dobę, 12. zaostrzenie POChP wymagające antybiotykoterapii, systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w przeciągu 6 tyg. przed badaniem, 13. infekcja dróg oddechowych 4 tyg. przed <i>run-in</i>, 14. współistniejąca choroba płuc (aktywna gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie płucne), 15. lobektomia, operacja zmniejszenia objętości płuc, przeszczep płuca, 16. astma lub poziom eozynofili we krwi $> 600/\text{mm}^3$, 17. alergiczny nieżyt nosa wymagający okazjonalnej terapii antagonistami receptora H1 lub donosowymi kortykosteroidami, 18. egzema, wysoki poziom IgE lub pozytywny wynik testu skórniego, 19. zdiagnozowany niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, 20. uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej. 		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	480	232
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,5 (8,7)	64,4 (8,6)
Odsetek mężczyzn	75%	73%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	6,1 (5,5)	6,4 (5,7)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,3 (0,5) ^a ; 1,5 (0,5) ^b	1,3 (0,5) ^a ; 1,5 (0,5) ^b
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	55,1 (13,5) ^b	55,2 (12,7) ^b
Odsetek stosujących ICS	59%	58%

SHINE		
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	24%	21%
Odsetek aktualnie palących	39%	40%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μg]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μg]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: stała dawka ICS	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	28 (RI: 2; OI: 26)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania INDA/GLY vs INDA oraz vs GLY i <i>non-inferiority</i> dla porównania INDA/GLY vs TIO.	
I ^o punkt końcowy	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu i stosowanie ICS.	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia w ramieniu TIO.	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 42 (9%), PLC: 45 (19%); prawidłowy opis utraty z badania.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, • kontrola POChP, • duszność w skali TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

Tonnel 2008	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP w stadium łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim wg ATS, 3. palacze lub byli palacze >10 paczkolet, 4. wartość FEV1 20–70% w.n. przed i po podaniu BD, 5. wartość FEV1/SVC $\leq 70\%$. 	
Kryteria wyłączenia	

Tonnel 2008		
1. Astma, 2. alergiczny nieżyt nosa, 3. atopia, 4. regularne użycie dziennej tlenoterapii, 5. infekcja dróg oddechowych, 6 tyg. przed badaniem, 6. zawał serca w przebiegu 6 mies. przed badaniem, 7. arytmia wymagająca farmakoterapii w przebiegu 1 roku przed badaniem, 8. hospitalizacje z powodu niewydolności serca lub obrzęku płuc w przebiegu 3 lat przed badaniem.		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	266	288
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64,9 (9,7)	63,5 (10,1)
Odsetek mężczyzn	87%	85%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	7,9 (7,6)	8,0 (7,9)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,38 (0,44)	1,35 (0,46)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	47,49 (13,27)	46,19 (12,40)
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	24%	30%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μ g]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: teofilina, mukolityki, ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik), leczenie zaostrzeń: 1 dziesięciodniowy kurs OCS, antybiotyki.	
Okres interwencji [tyg.]	38	
Okres obserwacji [tyg.]	40 (RI: 2; OI: 38)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I ^o punkt końcowy	Odsetek pacjentów osiągających 4-stopniową redukcję w skali SGRQ.	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda komputerowa	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Analiza wyników	Sk: mITT, z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, dla których dostępny był pomiar <i>baseline</i> oraz ≥ 1 pomiar w trakcie terapii; Bp: mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 39 (15%); PLC: 74 (26%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	

Tonnel 2008		
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, IC, SVC, FIV1, • jakość życia w skali SGRQ, • zaostrzenia, • profil bezpieczeństwa. 	
UPLIFT		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TIO względem PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD, 5. wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$ po podaniu BD. 		
Kryteria wyłączenia ^a		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. zaostrzenie POChP lub infekcja dróg oddechowych w przebiegu 4 tyg. przed badaniem, 3. usunięcie płuca, 4. tlenoterapia przez >12 h/dobę, 5. współistniejące schorzenia, uniemożliwiające udział pacjenta w badaniu lub wpływające na jego rezultaty. 		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	2986	3006
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64,5 (8,4)	64,5 (8,5)
Odsetek mężczyzn	75%	74%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	9,9 (7,6)	9,7 (7,4)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,10 (0,4) ^b ; 1,33 (0,44) ^c	1,09 (0,4) ^b ; 1,32 (0,44) ^c
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	39,5 (12,0) ^b ; 47,7 (12,7) ^c	39,3 (11,9) ^b ; 47,4 (12,6) ^c
Odsetek stosujących ICS	62%	62%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	29%	30%
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μ g]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe i dodatkowe: wszystkie leki dotychczas stosowane w terapii POChP (z wyjątkiem leków antycholinergicznym oraz zawierających je leków złożonych).	
Okres interwencji [tyg.]	208	

UPLIFT	
Okres obserwacji [tyg.]	212 (OI: 208; FU: 1 mies.)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	Roczne tempo spadku średniej wartości FEV1 przed podaniem badanej interwencji oraz po podaniu badanej interwencji, ipratropium i salbutamolu
Randomizacja (2 pkt)	TAK; centralna ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, nierozróżnialne interwencje
Analiza wyników	<p>Sk: mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i dla których dostępne były ≥ 3 pomiary spirometryczne (≥ 2 dla SQRQ).</p> <p>Bp: mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.</p>
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 1099 (37%); PLC: 1358 (45%); prawidłowy opis utraty z badania.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim Pharma Inc
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, SVC, • kontrola POChP, • zaostrzenia, • hospitalizacje, • śmiertelność, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa.

a) Przedstawiono wyłącznie kluczowe kryteria wykluczenia wg autorów publikacji Tashkin 2008.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

Vogelmeier 2008		
Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FORM/TIO w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno i z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO i PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat w chwili zdiagnozowania POChP, 2. stabilna postać POChP wg GOLD, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1 $< 70\%$ w.n., 5. wartość FEV1 $\geq 1,00$ l, 6. wartość FEV1/FVC $\leq 70\%$, 7. obecność objawów w przebiegu ≥ 4 z 7 dni przed randomizacją (współczynnik objawów > 0). 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Infekcja dróg oddechowych w przebiegu 1 mies. przed badaniem, 2. hospitalizacja z powodu ostrego zaostrzenia POChP w przebiegu 1 mies. przed badaniem, 3. klinicznie istotne schorzenia (np. choroba niedokrwienna serca), mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta w razie jego uczestnictwa w badaniu lub <i>compliance</i>. 		
POPULACJA		
	TIO	PLC
Liczebność grup	221	209

Vogelmeier 2008		
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,4 (9,5)	62,5 (8,6)
Odsetek mężczyzn	79%	78%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	6,9 (6,3)	6,7 (6,1)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,50 (0,39)	1,50 (0,39)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	51,6 (11,2)	51,1 (11,0)
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μ g]	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: stała dzienna dawka ICS	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	28 (W: 2; RI: 2; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority dla porównania FORM vs PLC	
Io punkt końcowy	Wartość FEV1 mierzona 2 h po podaniu interwencji	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opis metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia w ramieniu TIO	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	TIO: 29 (13%); PLC: 30 (14%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, • zaostrzenia, • kontrola POChP, • jakość życia w skali SGRQ, • 6MWT, • profil bezpieczeństwa. 	

4.2. Astma oskrzelowa

4.2.1. Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim

Woodcock 2013		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem złożonego preparatu FP/SAL.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma wg kryteriów NIH (National Institute of Health), 2. wiek ≥ 12 lat, 3. terapia ICS przez ≥ 12 tyg. przed badaniem, 4. przyjmowanie średnich dawek ICS (250 μg FP BID lub ekwiwalent) przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, 5. wieczorny FEV1: 40–85% w.n. (podczas skriningu oraz przed randomizacją), 6. odwracalność obturacji po salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma zagrażająca życiu, zdefiniowana jako wystąpienie w historii choroby epizodu wymagającego intubacji i/lub powiązanego z hiperkapnią, 2. zatrzymanie oddechu lub drgawki powiązane z niedotlenieniem w przebiegu 5 lat przed badaniem, 3. zaostrzenia wymagające podania OCS lub skutkujące całonocną hospitalizacją w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, 4. infekcja dróg oddechowych, 5. inne choroby dróg oddechowych lub inne współwystępujące schorzenia/nieprawidłowości, 6. kandydoza, 7. alergia na białka mleka lub podawane leki, 8. terapia lekami immunosupresyjnymi, 9. terapia lekami mogącymi wpływać na przebieg choroby lub wchodzić w interakcje z podawaną interwencją, 10. aktualny nikotynizm z historią palenia papierosów w ilości ≥ 10 paczkolet. 		
POPULACJA		
	FF/VI	FP/SAL
Liczebność grup	403	403
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	43,8 (15,9)	41,9 (16,9)
Odsetek mężczyzn	39%	39%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	2,011 (0,639)	2,048 (0,625)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	68,0 (11,7)	68,8 (11,0)
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	92/22 (100/25)	bd (500/100)
Schemat dawkowania [μ g]	92/22 x 1 inh./QD	250/50 x 1 inh./BID
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (Diskus/Accuhaler)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: niedozwolone	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	28 (RI: 4; OI: 24)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	

Woodcock 2013	
I° punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 24 h
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja centralna
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, z maskowaniem
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 45 (11%), FP/SAL: 46 (11%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, • zaostrzenia, • jakość życia w skali AQLQ (+12) i EQ-5D, • profil bezpieczeństwa, • kontrola astmy.

4.2.2. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim

Badania dotyczące FF/VI

HZA 106827
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem FF i PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FF/VI i PLC.
Kryteria włączenia
<p>Przed fazą run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. astma, 2. wiek ≥ 12 lat, 3. terapia ICS lub ICS/LABA przez ≥ 12 tyg. przed badaniem, 4. przyjmowanie niskich lub średnich dawek ICS (100–250 μg FP BID lub ekwiwalent) lub niskich dawek ICS/LABA (100/50 μg FP/SAL BID lub ekwiwalent) przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, 5. FEV1 40–90% w.n. przed podaniem BD, 6. odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, 7. kobiety w wieku rozrodczym – stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych. <p>Po fazie run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wieczorny FEV1 40–90% w.n. przed podaniem leku, 2. dzienny lub nocny współczynnik objawów astmy ≥ 1 i/lub stosowanie salbutamolu przez ≥ 4 z 7 kolejnych ostatnich dni okresu run-in, 3. compliance w zakresie wypełniania elektronicznego dzienniczka, zdefiniowane jako udzielenie odpowiedzi na wszystkie pytania przez ≥ 4 z 7 kolejnych ostatnich dni okresu run-in.
Kryteria wyłączenia
<p>Przed fazą run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. inne zdiagnozowane schorzenia układu oddechowego, 2. zaostrzenia wymagające całonocnej hospitalizacji i dodatkowej terapii w przeciągu 6 mies. przed badaniem, 3. zaostrzenia wymagające podania OCS w przeciągu 12 tyg. przed badaniem, 4. inne współwystępujące zaburzenia, których zaostrzenie w trakcie badania mogłoby – w opinii badacza – narazić bezpieczeństwo pacjenta lub zakłócić ocenę skuteczności terapii. <p>Po fazie run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG, 2. wystąpienie infekcji bakteryjnej/wirusowej dróg oddechowych, zatok lub ucha środkowego, która spowodowała zmianę w terapii astmy lub – w opinii badacza – mogła wpłynąć na stan pacjenta lub jego zdolność do udziału w badaniu, 3. zaostrzenia wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, 4. zmiana schematu leczenia astmy,

HZA 106827		
5. kandydoza jamy ustnej.		
POPULACJA		
	FF/VI	PLC
Liczebność grup	202	203
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	40,7 (16,38)	38,1 (16,49)
Odsetek mężczyzn	42	45
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l]	bd	bd
FEV1 [% w.n.]	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczną (uwalnianą) [µg]	92/22 (100/25)	x
Schemat dawkowania [µg]	92/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	do 18 (RI: 4; OI: 12; FU: 2)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana FEV1 przed podaniem salbutamolu i interwencji oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 24 h (współistniejące I ^o PK).	
Randomizacja (1 pkt)	TAK, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejszą terapię (ICS vs ICS/LABA); brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 23 (11%); PLC 52 (26%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, • kontrola astmy, • jakość życia w skali AQLQ (+12), • umiejętność stosowania inhalatora, • profil bezpieczeństwa. 	

O'Byrne 2013

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem FF i FP. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FF/VI i FP.

Kryteria włączenia**Przed fazą run-in:**

1. astma,
2. wiek \geq 12 lat,
3. terapia ICS lub ICS/LABA \geq 12 tyg. przed badaniem,
4. przyjmowanie wysokich stałych dawek ICS w przypadku monoterapii (500 μ g FP BID lub ekwiwalent) i średnich w przypadku terapii złożonej (250/50 μ g FP/SAL BID lub ekwiwalent) przez \geq 4 tyg. przed badaniem,
5. wieczorny FEV1 przed podaniem BD: 40–90% w.n.,
6. odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 \geq 12% i \geq 0,2 l,
7. możliwość zamiany aktualnie stosowanego SABA na salbutamol,
8. możliwość powstrzymania użycia salbutamolu przez \geq 6 h przed wizytami kontrolnymi w trakcie badania.

Po fazie run-in:

1. współczynnik objawów astmy \geq 3, i/lub stosowanie salbutamolu przez \geq 4 z 7 ostatnich dni fazy run-in.

Kryteria wyłączenia

1. Astma zagrażająca życiu w przebiegu ostatnich 10 lat,
2. zaostrzenia astmy wymagające całonocnej hospitalizacji lub pobytu na ostrym dyżurze w przebiegu 6 mies. przed badaniem,
3. zaostrzenia astmy wymagające podania OCS w przebiegu 12 tyg. przed badaniem.

POPULACJA

	FF/VI	FP
Liczebność grup	197	195
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,6 (15,05)	47,3 (14,06)
Odsetek mężczyzn	41%	41%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	17,01 (13,227)	14,85 (12,533)
FEV1 [l] średnia (SD)	2,129 (0,6539)	2,138 (0,6725)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	66,59 (12,614)	67,57 (12,185)

SCHEMAT BADANIA

Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μg]	184/22 (200/25)	bd (1000)
Schemat dawkowania	184/22 x 1 inh/QD.	500 x 1 inh/BID
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (Diskus/Accuhaler)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: niedozwolone	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	28 (RI: 4; OI: 24)	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania FF/VI vs FF i <i>non-inferiority</i> dla porównania FF vs FP
I° punkt końcowy	Zmiana FEV1 przed podaniem interwencji oraz zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h po podaniu interwencji.
Randomizacja (2 pkt)	TAK, metoda IVRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe

O'Byrne 2013	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 28 (14%); FP: 34 (17%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, • kontrola astmy, • jakość życia w skali AQLQ(+12), • profil bezpieczeństwa.

Badania dotyczące BUD/FORM

Berger 2010
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek oraz schematów dawkowania złożonego preparatu BUD/FORM (400/12 QD; 200/12 BID; 200/12 QD) względem monoterapii BUD, a także w porównaniu z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona BUD/FORM 400/24 (BID) oraz PLC.
Kryteria włączenia

Przed fazą *run-in*:

1. wiek ≥ 16 lat,
2. udokumentowana astma, trwająca przez ≥ 6 miesięcy, zdiagnozowana na podstawie kryteriów ATS,
3. pacjenci z przewlekłą astmą umiarkowaną do łagodnej (w oparciu o zastosowanie ICS i funkcję płuc),
4. terapia ICS w niskich lub średnich dawkach ≥ 1 mies. przed badaniem,
5. FEV1 60–90% w.n. przed podaniem BD (tj. ≥ 24 h od ostatniej dawki LABA oraz ≥ 6 h od ostatniej dawki SABA),
6. odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l,
7. w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym – stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych,

Po fazie *run-in*:

1. stabilna astma w odpowiedzi na terapię BUD/FORM w fazie *run-in*, oceniana w trakcie 7 kolejnych dni po upływie 3 tyg. fazy *run-in* i zdefiniowana jako:
 - a. dzienny i nocny współczynnik objawów astmy ≤ 1 przez ≥ 5 dni (gdzie 0=brak objawów i 3=poważne objawy),
 - b. brak dziennego i nocnego współczynnika objawów astmy wynoszącego 3,
 - c. skumulowany współczynnik objawów astmy ≤ 12 ,
 - d. ≤ 2 przebudzenia w nocy z powodu astmy,
2. FEV1 $>75\%$ w.n. przed podaniem BD.

Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciężka astma lub astma wymagająca terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ostatnim miesiącu, 2. pacjenci z innymi chorobami lub zaburzeniami wpływającymi na przebieg astmy, 3. nadwrażliwość na leki z grupy agonistów receptora β_2-adrenergicznego, budesonid, formoterol lub laktozę, 4. obecność infekcji dróg oddechowych, 5. nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych, EKG oraz monitorowania metodą Holtera.

POPULACJA		
	BUD/FORM	PLC
Liczebność grup	154	153
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	38,0 (13,0)	36,5 (13,2)
Odsetek mężczyzn	38%	38%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	20,2 (13,3)	20,1 (14,0)
FEV1 [l] średnia (SD)	3,0 (0,8)	2,9 (0,6)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	86,4 (9,1)	85,1 (9,6)

Berger 2010		
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana [μ g]	320/18	x
Schemat dawkowania	80/4,5 x 2 inh./BID	x
Typ inhalatora	pMDI (bd)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: niedozwolone	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	16–17 (RI: 4–5, OI: 12)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I ^o punkt końcowy	Zmiana wartości wieczornego PEF	
Randomizacja (1 pkt)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	Sk: mITT, z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i mieli ≥ 1 pomiar wieczornego PEF. Bp: mITT, z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	BUD/FORM BID: 22 (14%); PLC: 69 (45%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	AstraZeneca LP	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, • kontrola astmy, • jakość życia w skali AQLQ[S], • profil bezpieczeństwa. 	

Corren 2007

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu BUD/FORM względem obu substancji podawanych oddzielnie, a także w porównaniu z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona BUD/FORM i PLC.

Kryteria włączenia

Przed fazą run-in:

1. udokumentowana astma, trwająca przez ≥ 6 mies. zdiagnozowana na podstawie kryteriów ATS,
2. wiek ≥ 12 lat,
3. stosowanie niskich lub średnich dawek ICS w monoterapii lub w terapii złożonej z innym leczeniem podtrzymującym przez ≥ 4 tyg. przed badaniem,
4. FEV1 od $\geq 60\%$ do $\leq 90\%$ w.n. przed podaniem BD,
5. odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu: FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l,
6. zdolność do wykonywania czynności wymaganych w badaniu (m.in. prowadzenia dzienniczka, przeprowadzania testów spirometrycznych, obsługi inhalatora i pikfometru),
7. kobiety w wieku reprodukcyjnym – stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych.

Po fazie run-in:

1. FEV1 od $\geq 50\%$ do $\leq 85\%$ w.n. przed podaniem BD (po odstawieniu ICS).

Corren 2007		
2. dzienny lub nocny współczynnik objawów astmy >0 przez ≥ 3 z 7 kolejnych dni (gdzie 0 = brak objawów i 3 = poważne objawy).		
Kryteria wyłączenia		
1. Ciężka postać astmy w ocenie badacza, 2. astma wymagająca ≥ 1 hospitalizacji lub więcej niż jednokrotnego leczenia ratunkowego w przeciągu 6 mies. przed badaniem, 3. astma wymagająca podania kortykosteroidów ogólnoustrojowo w przeciągu 4 tyg. przed badaniem, 4. palenie papierosów w ilości >10 paczkołat, 5. ciąża lub karmienie piersią.		
POPULACJA		
	BUD/FORM	PLC
Liczebność grup	123	122
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	37,2 (15,7)	36,1 (14,5)
Odsetek mężczyzn	37%	39%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	20,2 (12,5)	20,8 (13,7)
FEV1 [l] średnia (SD)	2,4 (0,6)	2,4 (0,7)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	70,6 (10,3)	69,7 (9,8)
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana [μg]	320/18	x
Schemat dawkowania [μg]	80/4,5 x 2 inh./BID	x
Typ inhalatora	pMDI (bd)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: niedozwolone	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	13–15 (RI: 1–3; OI: 12)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem interwencji oraz zmiana 12-godzinnej wartości FEV1 po podaniu porannej dawki interwencji (współistniejące I° PK).	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, metoda komputerowa	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (2 pkt)	TAK, z maskowaniem	
Analiza wyników	Sk: mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii, i dla których dostępne były dane umożliwiające ocenę ≥ 1 I° PK; Bp: mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	BUD/FORM: 18 (15%), PLC: 62 (51%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Sponsor badania	AstraZeneca LP	

Corren 2007	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, • nasilenie objawów astmy, • jakość życia w skali AQLQ[S], jakość snu w skali MOS, satysfakcja z leczenia w skali PSAM, • profil bezpieczeństwa.

Badania dotyczące FP/SAL

Aubier 1999
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FP/SAL względem obu substancji podawanych oddzielnie, a także monoterapii FP. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FP/SAL i FP.

Kryteria włączenia
<p>Przed fazą run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wiek ≥ 12 lat, 2. choroba dróg oddechowych z obturacją o charakterze odwracalnym, 3. ciągła terapia ICS ≥ 12 tyg., 4. ciągła terapia BDP lub BUD w dawce 1500–2000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, lub FP 750–1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez ≥ 4 tyg., <p>Po fazie run-in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. obecność objawów choroby przez co najmniej 4 z 7 końcowych dni fazy <i>run-in</i> (współczynnik objawów ≥ 2), 2. poranna wartość PEF $>50\%$ i $<85\%$ w odniesieniu do wartości max PEF, 15 min po podaniu 400 μg salbutamolu, 3. wartość FEV1 50-100% w.n.

Kryteria wyłączenia
bd

POPULACJA		
	FP/SAL	FP
Liczebność grup	167	165
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	46 (12–78)	50 (12–76)
Odsetek mężczyzn	57%	53%
Średni czas trwania choroby w latach (% pacjentów):		
<1	2%	7%
>1–5	24%	23%
>5–10	22%	19%
>10	53%	54%
FEV1 [l] średnia (SE)	2,44 (0,06)	2,33 (0,06)
FEV1 [% w.n.] średnia (SE)	73 (1,2)	73 (1,4)

SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową uwalnianą [μg]	1000/100	1000
Schemat dawkowania [μg]	500/50 x 1 inh./BID	500 x 1 inh./BID
Typ inhalatora	DPI (Diskus)	DPI (Diskus)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: leki antycholinergiczne, teofilina, kromoglikan sodu	

Aubier 1999	
Okres interwencji [tyg.]	28
Okres obserwacji [tyg.]	32 (RI: 2; OI: 28; FU: 2)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Średnia poranna wartość PEF
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (1 pkt.)	FP/SAL: 31 (19%); FP: 41 (25%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	GlaxoWellcome Research and Development
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: PEF, FEV1, • kontrola astmy, • profil bezpieczeństwa.

5. DODATKOWE DANE SKUTECZNOŚĆ / BEZPIECZEŃSTWO

5.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

5.1.1. FF/VI (92/22) vs TIO (10)

5.1.1.1. Czynność płuc

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
s-FEV1 (0–4 h) [l]							
Kerwin 2013	24	151	0,20* (0,22)	139	0,03* (0,22)	0,17 [0,12; 0,22]	<0,001
Martinez 2013	24	146	0,20* (0,23)	147	-0,01* (0,23)	0,21 [0,16; 0,27]	<0,001
Metaanaliza	24	297	x	286	x	0,19 [0,16; 0,23]	0,28
t-FEV1 [l]							
Kerwin 2013	24	146	0,15* (0,23)	136	0,04* (0,23)	0,11 [0,06; 0,17]	<0,001
Martinez 2013	24	137	0,15* (0,23)	142	0,00* (0,23)	0,14 [0,09; 0,20]	<0,001
Metaanaliza	24	283	x	278	x	0,13 [0,09; 0,17]	0,44
p-FEV1 [l]							
Kerwin 2013	1d	206	0,25* (0,14)	207	0,11* (0,14)	0,14 [0,11; 0,17]	<0,001
Martinez 2013	1d	203	0,27* (0,16)	204	0,12* (0,15)	0,15 [0,12; 0,18]	<0,001
Metaanaliza	1d	409	x	411	x	0,14 [0,12; 0,17]	0,53
PEF AM [l/min]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	25,20 [19,10; 31,40] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	21,70 [14,90; 28,60] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	23,64 [19,06; 28,21]	0,46

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) wynik raportowany przez autorów.

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	
Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego (wzrost względem wartości wyjściowych o ≥100 ml FEV1 w czasie 0–4 h) w 1 dniu [min]							
Kerwin 2013	24	206	17 (5-240)	207	(5-240) ^a	bd	<0,001

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	
Martinez 2013	24	203	16 (5-240)	204	(5-240) ^a	bd	<0,001

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) autorzy badania nie oszacowali mediany czasu do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w grupie PLC, która osiągnęła poprawę 100 ml w ciągu 4 h od podania leku w dniu 1.

Tabela 15.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (I)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
t-FEV1 [l]							
Brusasco 2003a	24	259	bd	259	bd	0,11 [0,07; 0,15]	<0,001
Brusasco 2003b	24	135	bd	135	bd	0,15 ^c [0,09; 0,21]	<0,05
GLOW2	26	233	1,41 ^{*d} (0,29)	219	1,32 ^{*d} (0,29)	0,08 [0,03; 0,14]	<0,001
INHANCE	26	321	0,13 (0,235)	285	-0,03 (0,232)	0,16 [0,12; 0,20]	<0,001
Niewoehner 2005	26	914	bd	915	bd	0,10 [0,07; 0,12] ^c	<0,001
SHINE	26	382	1,38	191	1,25 ^{*d} (0,21)	0,13 [0,09; 0,16] ^c	<0,001
UPLIFT	26	2494	1,23 ^d (0,20)	2363	1,13 ^d (0,19)	0,10 [0,09; 0,11]	<0,0001
Metaanaliza	24-26	4738	x	4367	x	0,12 [0,10; 0,13]	0,03
p-FEV1 [l]							
Brusasco 2003	1d	386	1,31	362	1,14	0,17 [0,07; 0,27]	<0,001
Casaburi 2002	1d	550	1,2	371	1,03	0,17 [0,04; 0,30]	<0,01
GLOW2	1d	267	bd	268	bd	0,15c [0,12; 0,18]	bd
SHINE	1d	480	1,51 (bd)	232	1,38* (0,14)	0,13 [0,11; 0,15] ^c	<0,001
Vogelmeier 2008	1d	221	1,66 (0,15)	209	1,55 (0,29)	0,11 [0,07; 0,15]	<0,001
Metaanaliza	1d	1904	x	1442	x	0,14 [0,12; 0,15]	0,47
IC przed podaniem leku [l]							
GLOW2	26	267	bd	268	bd	0,07 ^c [-0,01; 0,14]	bd
UPLIFT	26	2910	2,20	2864	2,08	0,12 (TIO > PLC)	<0,001g
IC po podaniu leku [l]							
GLOW2 ^e	26	267	bd	268	bd	0,14 ^c [0,06; 0,22]	<0,001
GLOW2 ^f	26	267	bd	268	bd	0,08 ^c [0,02; 0,15]	<0,05
UPLIFT	26	2905	2,44	2853	2,41	0,03 (TIO > PLC)	IS
PEF AM [l/min]							
Casaburi 2002	24	507	223,00 ^d	332	207,00 ^d	16,00 [0,00; 32,00]	<0,05
Donohue 2002	24	203	27,30	176	0,30	27,00 [10,92; 43,08]	<0,001
INHANCE	26	390	19,80* (48,38)	358	3,00* (47,11)	16,80 [9,95; 23,65]	<0,001
Metaanaliza	24-26	1100	x	866	x	18,05 [12,19; 23,91]	0,50

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
PEF PM [l/min]							
Casaburi 2002	24	507	237,00 ^d	332	214,00 ^d	23,00 [0,00; 46,00]	<0,05
Donohue 2002	24	203	32,50	176	-5,70	38,20 [15,45; 60,95]	<0,001
INHANCE	26	390	25,50* (47,79)	358	3,20* (46,55)	22,30 [15,54; 29,06]	<0,001
Metaanaliza	24-26	1100	x	866	x	23,55 [17,31; 29,79]	0,42

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 stosująca wcześniej preparaty ICS.

b) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 nie stosująca wcześniej preparatów ICS.

c) wynik raportowany przez autorów badania.

d) wartość końcowa.

e) IC mierzona po 3 h i 55 min po podaniu leku.

f) IC mierzona po 23 h i 40 min po podaniu leku.

g) p oszacowane dla testu ANOVA z powtórzonymi pomiarami dla okresu do 48 mies. leczenia.

Tabela 16.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (II)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
FEV1 (AUC 0–3 h) [l]							
Brusasco 2003 ^a	24	259	bd	259	bd	0,19 ^c [0,15; 0,23]	<0,001
Brusasco 2003 ^b	24	135	bd	135	bd	0,22 ^c [0,16; 0,28]	<0,05
FEV1 (AUC 0–4 h) [l]							
GLOW2	26	216	1,50* (0,29)	206	1,37* (0,29)	0,13 [0,07; 0,19]	<0,001
SHINE	26	435	1,44* (0,21)	186	1,23* (0,27)	0,21 [0,17; 0,25]	<0,001
Metaanaliza	26	651	x	392	x	0,17 [0,09; 0,25]	0,03
FEV1 (AUC 0–12 h) [l]							
Donohue 2002	24	209	bd	201	bd	0,22 ^c [0,21; 0,22]	0,0001
SHINE	26	67	1,39* (0,25)	27	1,18* (0,21)	0,21 [0,12; 0,30]	<0,001
Metaanaliza	24-26	276	x	228	x	0,21 [0,21; 0,22]	0,92
FEV1 (AUC 0–24 h) [l]							
SHINE	26	67	1,36 ^d (0,10)	27	1,15* (0,19)	0,21 [0,13; 0,29] ^c	<0,001
FEV1 (po 1,5/2 h) [l]							
Niewoehner 2005	26	914	bd	915	bd	0,17 [0,15; 0,19] ^c	<0,001
SHINE	26	480	1,43 ^d (0,44)	232	1,19* (0,72)	0,24 [0,15; 0,33] ^c	<0,001
Vogelmeier 2008	24	193	1,73* (0,42)	190	1,56* (0,41)	0,17 [0,09; 0,25]	<0,001 ^e
Metaanaliza	24-26	1587	x	1428	x	0,17 [0,15; 0,19]	0,33
FEV1 po podaniu leku [l]							
UPLIFT	26	2516	1,42 (0,20)	2374	1,37 (0,19)	0,06 [0,05; 0,07]	<0,0001

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

- a) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 stosująca wcześniej preparaty ICS.
 b) podgrupa pacjentów z badania Brusasco 2003 niestosująca wcześniej preparatów ICS.
 c) wynik raportowany przez autorów publikacji.
 d) obliczenia własne.
 e) wynik istotny klinicznie.

Tabela 17.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilacyjnego w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost ≥ 100 ml t-FEV1 (<i>post-hoc</i>)						
SHINE	26	178/382 (47)	36/191 (19)	3,76 [2,48; 5,69]	NNT = 4 [3; 5]	bd
Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost ≥ 200 ml t-FEV1 (<i>post-hoc</i>)						
SHINE	26	96/382 (25)	16/191 (8)	3,67 [2,09; 6,44]	NNT = 6 [5; 10]	bd
Efekt bronchodilacyjny zdefiniowany jako wzrost $\geq 12\%$ lub ≥ 200 ml FEV1 po podaniu leku						
Casaburi 2002	26	135/518 (26)	29/328 (9)	3,63 [2,37; 5,58]	NNT = 6 [5; 9]	bd

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

5.1.1.2. Jakość życia

Tabela 18.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
CRQ-SAS: wynik ogólny [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	0,25 [0,07; 0,42] ^b	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	0,21 [0,04; 0,38] ^b	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	0,23 [0,11; 0,35]	0,75
CRQ-SAS: duszność [pkt]							
Kerwin 2013	24	147	0,53* (1,03)	135	0,23* (1,02)	0,30 [0,06; 0,54]	0,014 ^a
Martinez 2013	24	146	0,45* (0,94)	146	0,21* (0,93)	0,24 [0,03; 0,45]	0,029
Metaanaliza	24	293	x	281	x	0,27 [0,11; 0,43]	0,71
CRQ-SAS: zmęczenie [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	0,37 [0,16; 0,58] ^b	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	0,23 [0,03; 0,43] ^b	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	0,30 [0,15; 0,44]	0,34
CRQ-SAS: funkcje emocjonalne [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	0,17 [-0,02; 0,36] ^b	NS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	0,20 [0,01; 0,39] ^b	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	0,19 [0,05; 0,32]	0,83

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
CRQ-SAS: opanowanie objawów choroby (ang. <i>mastery domain</i>) [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	0,19 [-0,04; 0,39] ^b	NS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	0,21 [-0,01; 0,44] ^b	NS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	0,20 [0,04; 0,35]	0,90

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) wynik nieistotny klinicznie (istotność kliniczna zdefiniowana jako $\geq 0,5$ pkt.).

b) wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
SGRQ: wynik ogólny [pkt]							
Brusasco 2003	24	402	-4,20 ^a (14,03)	400	-1,50 (14,00)	-2,70 [-4,64; -0,76]	<0,01
Casaburi 2002 ⁹	24	550	-3,47	371	-0,53	-2,94 [-5,88; 0,00]	<0,05
GLOW2	26	267	bd	268	bd	-2,52 ^f [-4,70; -0,34]	<0,05
INHANCE	26	357	39,40 ^{**b} (8,88)	319	40,40 ^{*b} (14,11)	-1,00 [-2,80; 0,80]	NS
SHINE	26	480	-7,69 [*] (15,56)	232	-6,39 [*] (14,17)	-1,30 [-3,59; 0,99]	NS
Tonnel 2008	26	247	-7,89 (12,26)	245	-4,32 (14,24)	-3,57 [-5,92; -1,22]	0,007
UPLIFT	26	2478	39,41 ^b (11,60)	2337	42,29 ^d (11,60)	-2,88 [-3,54; -2,22]	p<0,0001
Vogelmeier 2008	24	180	39,20 ^{b*} (13,42)	177	41,10 ^{b*} (13,30)	-1,90 [-4,67; 0,87]	0,143
Metaanaliza	24-26	4961	x	4349	x	-2,61 [-3,13; -2,09]	0,55
SGRQ: aktywność [pkt.]							
Casaburi 2002	24	550	-3,77	371	0,62	-4,39 [-8,78; 0,00]	<0,05
INHANCE	26	357	54,50 ^{**b} (11,34)	346	56,70 ^{*b} (18,79)	-2,20 [-4,50; 0,10]	NS
UPLIFT ^c	26	308	bd	297	bd	-6,17 [-8,31; -4,03] ^f	<0,0001
UPLIFT ^d	26	717	bd	639	bd	-2,24 [-3,69; -0,80] ^f	0,0024
UPLIFT ^e	26	1428	bd	1375	bd	-2,71 [-3,80; -1,63] ^f	<0,0001
Vogelmeier 2008	24	180	bd	177	bd	-1,86 [-4,85; 1,54] ^f	NS
Metaanaliza	24-26	3540	x	3205	x	-3,13 [-4,37; -1,88]	0,05
SGRQ: objawy [pkt.]							
Casaburi 2002	24	550	-5,12 ^a	371	-1,51	-3,61 [-7,22; 0,00]	<0,05
INHANCE	26	357	47,70 ^{**b} (14,36)	346	49,00 ^{*b} (21,95)	-1,30 [-4,05; 1,45]	NS
UPLIFT ^c	26	313	bd	301	bd	-6,02 [-8,66; -3,38] ^f	<0,0001
UPLIFT ^d	26	739	bd	654	bd	-2,72 [-4,68; -0,77] ^f	0,0064
UPLIFT ^e	26	1449	bd	1405	bd	-4,09 [-5,46; -2,72] ^f	0,0001
Vogelmeier 2008	24	180	bd ^a	177	bd	-5,38 [-9,27; -1,18] ^f	<0,05
Metaanaliza	24-26	3588	x	3254	x	-3,75 [-4,66; -2,84]	0,17

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
SGRQ: wpływ [pkt.]							
Casaburi 2002	24	550	-3,10	371	0,05	-3,15 [-6,30; 0,00]	<0,05
Donohue 2002	24	186	-5,24 ^a	159	-2,33	-2,91 [-5,82; 0,00]	<0,05
INHANCE	26	357	27,60 ^{**b} (11,34)	346	27,80 ^{*b} (15,81)	-0,20 [-2,24; 1,84]	NS
UPLIFT ^c	26	308	bd	297	bd	-5,09 [-7,00; -3,19] ^f	<0,001
UPLIFT ^d	26	717	bd	639	bd	-1,95 [-3,33; -0,58]	<0,0054
UPLIFT ^e	26	1428	bd	1375	bd	-2,17 [-3,15; -1,19]	<0,0001
Vogelmeier 2008	24	180	bd	177	bd	-1,78 [-4,00; 1,00] ^f	NS
Metaanaliza	24-26	3726	x	3364	x	-2,39 [-3,46; -1,33]	0,04

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM; ** - obliczenia własne.

a) wynik istotny klinicznie.

b) wartość końcowa.

c) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT kontynuująca palenie tytoniu.

d) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT z ograniczonym paleniem tytoniu.

e) podgrupa pacjentów z badania UPLIFT, która zaprzestała palenia tytoniu.

f) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

g) Wykazano także istotną statystycznie przewagę TIO nad PLC (p < 0,05) w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 w odniesieniu do wyniku ogólnego oraz komponent takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólne poczucie zdrowia.

Tabela 20.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne) w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
SGRQ: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako ≥4 pkt								
Brusasco 2003	24	197/402 (49)	157/400 (39)	1,49 [1,12; 1,97]	NNT = 11 [7; 35]	<0,05		
INHANCE	26	bd/357	bd/319	1,15 [0,84; 1,58] ^a	ND	NS		
SHINE	26	254/450 (56)	111/196 (57)	0,99 [0,71; 1,39]	-0,00 [-0,09; 0,08]	0,89		
Tonnel 2008	26	142/247 (57)	113/245 (46)	1,58 [1,11; 2,26]	NNT = 9 [5; 39]	0,025		
Metaanaliza	24-26	593/1099 (54)	381/841 (46)	1,34 [1,11; 1,61]	NNT = 14 [9; 37]	0,11		

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

5.1.1.3. Kontrola choroby

Tabela 21.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Kaszel [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,20 [-0,29; -0,10] ^a	IS

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,13 [-0,22; -0,03] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,17 [-0,23; -0,10]	0,31
Plwocina [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,11 [-0,20; -0,02] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,14 [-0,23; -0,05] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,13 [-0,19; -0,06]	0,64
Duszność [pkt]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,31 [-0,43; -0,19] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,31 [-0,42; -0,20] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,31 [-0,39; -0,23]	1,00
Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę]							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,89 [-1,09; -0,68] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,71 [-0,92 -0,49] ^a	NS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,80 [-0,95; -0,66]	0,24
Liczba 24-godzinnych okresów wolnych od terapii ratunkowej (post-hoc)							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	18,95 [13,37; 24,53] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	13,54 [7,91; 19,17] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	16,27 [12,31; 20,23]	0,18
Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,14 [-0,22; -0,06] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,20 [-0,29; -0,11] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,17 [-0,23; -0,11]	0,33
Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej u pacjentów z ≥1 przebudzeniem w trakcie okresu wyjściowego							
Kerwin 2013	24	206	bd	207	bd	-0,32 [-0,51; -0,14] ^a	IS
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	-0,36 [-0,57; -0,16] ^a	IS
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,34 [-0,48; -0,20]	0,78

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 22.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Utrata z braku skuteczności						
Kerwin 2013	24	12/206 (6)	20/207 (10)	0,58 [0,28; 1,22]	0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Martinez 2013	24	8/204 (4)	12/205 (6)	0,66 [0,26; 1,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Metaanaliza	24	20/410 (5)	32/412 (8)	0,61 [0,34; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,004]	0,83

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).
a) wszystkie wylczone.

Tabela 23.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH†
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę]							
Donohue 2002	24	209	bd	201	bd	-1,45 [-2,18; -0,72] ^a	<0,0001
INHANCE	26	390	-1,00* (2,57)	358	-0,40* (2,65)	-0,60 [-0,97; -0,23]	<0,001
SHINE	26	424	-1,34* (2,16)	199	-0,92* (2,07)	-0,42 [-0,77; -0,07]	0,015
Metaanaliza	24-26	1023	x	758	x	-0,72 [-1,18; -0,26]	0,05
Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inhalacje/dzień]							
SHINE	26	418	-0,83* (1,23)	195	-0,58* (1,26)	-0,25 [-0,46; -0,04]	0,015
Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inhalacje/noc]							
SHINE	26	422	-0,52 (1,01)	198	-0,34 (0,96)	-0,18 [-0,35; -0,01]	0,031
Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%]							
INHANCE	26	390	46,10* (38,71)	358	41,80* (38,03)	4,30 [-1,20; 9,80]	NS
SHINE	26	419	36,51* (35,86)	196	34,76* (34,12)	1,75 [-4,13; 7,63]	0,532
Metaanaliza	26	809	x	554	x	3,11 [-0,91; 7,13]	0,53
Dni z ograniczoną aktywnością [liczba zdarzeń/24 pacjento-tygodnie]							
Brusasco 2003	24	402	8,30 (16,04)	400	10,90 (16,00)	-2,60 [-4,82; -0,38]	<0,05
Odsetek dni z ograniczoną kontrolą objawów choroby [%]							
INHANCE	26	391	31,00* (29,66)	362	34,00* (29,11)	-3,00 [-7,20; 1,20]	0,101
Vogelmeier 2008	24	209	25,60 (30,17)	203	33,90 (30,09)	-8,30 [-14,13; -2,47]	0,001
Metaanaliza	24-26	600	x	565	x	-4,81 [-8,22; -1,40]	0,12
Odsetek dni bez ograniczonej aktywności [%]							
INHANCE	26	390	46,80* (33,77)	358	41,60* (32,92)	5,20 [0,42; 9,98]	<0,05
SHINE	26	418	37,52* (32,14)	195	34,49* (30,68)	3,03 [-2,26; 8,32]	0,230
Metaanaliza	26	808	x	553	x	4,23 [0,68; 7,77]	0,55
TDI: wynik ogólny (ang. focal score) [pkt]							
Brusasco 2003	24	402	1,10 (0,30)	400	bd	(TIO > PLC)	<0,001
Casaburi 2002	25	507	0,95 (2,70)	325	0,11 (2,70)	0,85 [0,47; 1,22]	<0,001
GLOW2	26	238	2,26* (4,34)	217	1,32* (4,26)	0,94 [0,15; 1,73]	0,002
INHANCE	26	349	2,25* (2,19)	309	1,40* (4,11)	0,85 [0,34; 1,36]	<0,001
SHINE	26	441	2,21* (3,59)	193	1,63* (3,20)	0,58 [0,02; 1,14]	0,017
Metaanaliza	24-26	1535	x	1044	x	0,80 [0,55; 1,06]	0,85
Odsetek dni wolnych od objawów choroby [%]							
INHANCE	26	390	10,60* (22,32)	358	8,60* (21,76)	2,00 [-1,16; 5,16]	NS

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
SHINE	26	418	5,54* (18,97)	195	4,44* (18,07)	1,10 [-2,02; 4,22]	0,459
Vogelmeier 2008	24	209	7,80* (18,79)	203	6,60* (18,52)	1,20 [-2,40; 4,80]	0,438
Metaanaliza	24-26	1017	x	756	x	1,45 [-0,44; 3,34]	0,91
Odsetek nocy bez przebudzeń [%]							
INHANCE	26	390	70,70* (29,23)	358	67,50* (28,76)	3,20 [-0,96; 7,36]	NS
SHINE	26	422	60,00* (30,18)	198	53,67* (28,80)	6,33 [1,39; 11,27]	0,007
Metaanaliza	26	812	x	556	x	4,50 [1,32; 7,68]	0,34
Średnia dzienna liczba objawów choroby							
Vogelmeier 2008	24	212	4,50 (0,04-13,72) ^b	206	5,20 (0,00-11,61) ^b	bd	<0,01
Średnia dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej							
Vogelmeier 2008	24	212	0,67 (0,00-10,57) ^b	206	1,77 (0,00-10,71) ^b	bd	≤0,001

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

b) Mediana (zakres).

Tabela 24.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
TDI: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako ≥1 pkt						
Brusasco 2003	24	173/402 (43)	119/400 (30)	1,78 [1,33; 2,39]	NNT = 8 [6; 15]	<0,01
Casaburi 2002	26	213/507 (42)	86/325 (26)	2,01 [1,49; 2,73]	NNT = 7 [5; 11]	<0,01
GLOW2	26	127/238 (53)	96/217 (44)	1,44 [0,996; 2,09] 1,54 [1,038; 2,295]	0,09 [-0,0003; 0,18]	0,032
INHANCE	26	202/349 (58)	146/309 (47)	1,53 [1,13; 2,09]	NNT = 10 [6; 34]	<0,01
SHINE	26	261/441 (59)	111/193 (58)	1,07 [0,76; 1,51]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,318
Metaanaliza	24-26	976/1937 (50)	558/1444 (39)	1,55 [1,26; 1,91]	NNT = 10 [7; 17]	0,08
Utrata z powodu braku skuteczności						
INHANCE	26	9/420 (2)	17/425 (4)	0,53 [0,23; 1,19]	-0,02 [-0,04; 0,00]	bd
SHINE	26	5/483 (1)	8/234 (3)	0,30 [0,10; 0,91]	-0,024 [-0,049; 0,001]	bd
Vogelmeier 2008	24	2/221 (1)	3/209 (1)	0,63 [0,10; 3,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Metaanaliza	24-26	16/1124 (1)	28/868 (3)	0,45 [0,24; 0,85]	NNT = 58 [32; 300]	0,67

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Liczba zaostrzeń [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	1,07	400	1,49	-0,42 (TIO > PLC)	0,025
Niewoehner 2005	26	914	0,85	915	1,05	-0,20 (TIO > PLC)	0,031
Liczba zaostrzeń [zaostrzenia/rok]							
INHANCE	26	415	0,53	418	0,72	0,70 [0,48; 1,03]a	0,070
SHINE	26	480	0,45	232	0,75	0,58 [0,42; 0,82]a	0,031
Metaanaliza	26	895	x	650	x	0,62 [0,46; 0,78]	0,49
Liczba dni z zaostrzeniem [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	17,20	400	25,00	-7,80 (TIO > PLC)	0,025
Niewoehner 2005	26	914	12,60	915	16,00	-3,35 (TIO > PLC)	0,019
Odsetek dni z zaostrzeniem [%]							
Vogelmeier 2008	24	209	3,30 (10,30)	203	4,70 (9,79)	-1,40 [-3,33; 0,53] -1,4 [-3,1; -0,2]	0,093
Liczba hospitalizacji ogółem [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	0,43 (4,41)	400	0,86 (4,40)	-0,43 [-1,04; 0,18]	<0,05
Niewoehner 2005	26	914	0,45	915	0,51	-0,05 (TIO = PLC)	0,68
Liczba dni hospitalizacji ogółem [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	2,38 (13,03)	400	4,97 (13,00)	-2,59 [-4,39; -0,79]	<0,05
Niewoehner 2005	26	914	3,70	915	3,50	0,14 ^b (TIO = PLC)	0,770
Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	0,10	400	0,15	-0,05 (TIO = PLC)	NS
Niewoehner 2005	26	914	0,18	915	0,25	-0,08 ^b (TIO > PLC)	0,047
Liczba dni hospitalizacji z powodu zaostrzenia [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	0,98	400	1,88	-0,90 (TIO = PLC)	NS
Niewoehner 2005	26	914	1,40	915	1,70	-0,27 ^b (TIO = PLC)	0,054
Liczba dni antybiotykoterapii z powodu zaostrzenia [pacjent/rok]							
Niewoehner 2005	26	914	8,10	915	9,80	-1,71 (TIO > PLC)	0,015
Liczba dni sterydoterapii z powodu zaostrzenia [pacjent/rok]							
Niewoehner 2005	26	914	6,30	915	7,40	-1,15 (TIO = PLC)	0,25
Liczba niezaplanowanych wizyt lekarskich ogółem [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	2,16 (4,41)	400	2,59 (4,40)	-0,43 [-1,04; 0,18]	NS
Liczba niezaplanowanych wizyt lekarskich z powodu zaostrzenia [pacjent/rok]							
Brusasco 2003	24	402	1,51 (4,41)	400	1,51 (4,40)	0,00 [-0,61; 0,61]	<0,05
Niewoehner 2005	26	914	0,39	915	0,49	-0,11 (TIO > PLC)	0,019

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) Wskaźnik stosunku (ang. *rate of ratio*).

b) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (I)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Zaostrzenia ogółem						
Brusasco 2003	24	129/402 (32)	156/400 (39)	0,74 [0,55; 0,99]	NNT = 15 [8; 332]	NS
INHANCE	26	79/415 (19)	91/418 (22)	0,84 [0,60; 1,18]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,037
Niewoehner 2005	26	255/914 (28)	296/915 (32)	0,81 [0,66; 0,99]	NNT = 23 [12; 400]	0,037
Metaanaliza	24-26	463/1731 (27)	543/1733 (31)	0,80 [0,69; 0,92]	NNT = 22 [14; 62]	0,82
Zaostrzenia umiarkowane-poważne						
SHINE	26	85/480 (18)	60/232 (26)	0,62 [0,42; 0,90] HR = 0,56 [0,40; 0,78]	NNT = 13 [7; 64]	<0,001
Zaostrzenia wymagające dodatkowej terapii						
SHINE	24	81/480 (17)	54/232 (23)	0,67 [0,45; 0,99]	NNT = 16 [8; 7297]	bd
Vogelmeier 2008	24	23/221 (10)	30/209 (14)	0,69 [0,39; 1,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,041
Metaanaliza	24-26	104/701 (15)	84/441 (19)	0,68 [0,49; 0,93]	NNT = 19 [11; 119]	0,92
Hospitalizacje ogółem						
Brusasco 2003	24	48/402 (12)	90/400 (23)	0,47 [0,32; 0,68]	NNT = 10 [7; 19]	IS
Hospitalizacje z powodu zaostrzenia						
Brusasco 2003	24	12/402 (3)	20/400 (5)	0,58 [0,28; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Niewoehner 2005	26	64/914 (7)	87/915 (10)	0,72 [0,51; 1,00]	-0,03 [-0,05; 0,0001]	0,056
SHINE	26	5/480 (1)	7/232 (3)	0,34 [0,11; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd
Vogelmeier 2008	24	5/221 (2)	3/209 (1)	1,59 [0,38; 6,74]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Metaanaliza	24-26	86/2017 (4)	117/1756 (7)	0,69 [0,51; 0,91]	NNT = 53 [30; 222]	0,39

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (II)

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	
Odsetek pacjentów z zaostrzeniem							
INHANCE	26	415	79,20 [75,10; 83,30] ^a	418	74,50 [69,90; 79,10] ^a	bd	bd
Czas do pierwszego zaostrzenia [mies.]							
Brusasco 2003	24	402	bd	400	bd	TIO > PLC	0,005
INHANCE	26	415	bd	418	bd	0,76 [0,56; 1,03] ^b	0,080
Niewoehner 2005	26	914	bd	915	bd	0,83 [0,70; 0,98] ^b	0,028
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [mies.]							
Brusasco 2003	24	402	bd	400	bd	bd	NS
Niewoehner 2005	26	914	bd	915	bd	0,73 [0,53; 1,01] ^b	0,055

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - LSM.

a) współczynnik [95%CI] oszacowany na podstawie metody Kaplana-Meiera.

b) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń ciężkich i prowadzących do zgonu w populacji POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	RR [95%CI]	p/TH [†]
		n/E (IR)	n/E (IR)		
Zaostrzenia ciężkie					
Niewoehner 2005	26	45/508 (8,9 ^a)	72/489 (14,7 ^a)	0,6 [0,41; 0,9]	bd
Zaostrzenia prowadzące do zgonu					
Niewoehner 2005	26	0/523 (0 ^a)	5/510 (1,0 ^a)	bd	bd

E – ekspozycja na interwencję; IR – liczba pacjentów ze zdarzeniem podzielona przez liczbę pacjento-lat eksponowanych na interwencję.

RR – *risk ratio* – IR w grupie TIO (10) podzielone przez IR w grupie PLC.

a) na 100 pacjento-lat.

5.1.1.4. Profil bezpieczeństwa

Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem						
Kerwin 2013	24	111/206 (54)	100/207 (48)	1,25 [0,85; 1,84]	0,06 [-0,04; 0,15]	bd
Martinez 2013	24	92/204 (45)	96/205 (47)	0,93 [0,63; 1,38]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Metaanaliza	24	203/410 (50)	196/412 (48)	1,08 [0,82; 1,42]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,29
AE prowadzące do utraty z badania						
Kerwin 2013	24	18/206 (9)	19/207 (9)	0,95 [0,48; 1,86]	-0,004 [-0,06; 0,05]	bd
Martinez 2013	24	20/204 (10)	23/205 (11)	0,86 [0,46; 1,62]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Metaanaliza	24	38/410 (9)	42/412 (10)	0,90 [0,57; 1,43]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,84
AE związane z leczeniem						
Kerwin 2013	24	19/206 (9)	13/207 (6)	1,52 [0,73; 3,16]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Martinez 2013	24	21/204 (10)	20/205 (10)	1,06 [0,56; 2,02]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Metaanaliza	24	40/410 (10)	33/412 (8)	1,24 [0,77; 2,01]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,67
SAE ogółem						
Kerwin 2013	24	11/206 (5)	11/207 (5)	1,01 [0,43; 2,37]	0,0003 [-0,04; 0,04]	bd
Martinez 2013	24	12/204 (6)	10/205 (5)	1,22 [0,51; 2,89]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Metaanaliza	24	23/410 (6)	21/412 (5)	1,11 [0,60; 2,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,76
SAE związane z leczeniem						
Kerwin 2013 / Martinez 2013	24	bd	bd	bd	bd	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem								
SHINE	26	275/480 (57)	134/232 (58)	0,98 [0,71; 1,35]	-0,00 [-0,08; 0,07]	bd		
INHANCE	26	279/415 (67)	266/418 (64)	1,17 [0,88; 1,56]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd		
Vogelmeier 2008	24	79/221 (36)	82/209 (39)	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,13; 0,06]	bd		
Metaanaliza	24–26	633/1116 (57)	482/859 (56)	1,03 [0,85; 1,24]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,43		
AE prowadzące do utraty z badania								
Brusasco 2003	24	29/402 (7)	64/400 (16)	0,41 [0,26; 0,65]	NNT = 12 [8; 23]	<0,01		
SHINE	26	10/480 (2)	10/232 (4)	0,47 [0,19; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd		
INHANCE	26	17/415 (4)	45/418 (11)	0,35 [0,20; 0,63]	NNT = 15 [10; 32]	bd		
Vogelmeier 2008	24	11/221 (5)	8/209 (4)	1,32 [0,52; 3,34]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd		
Metaanaliza	24–26	67/1518 (4)	127/1259 (10)	0,45 [0,33; 0,62]	NNT = 20 [15; 33]	0,11		
SAE ogółem								
SHINE	26	19/480 (4)	13/232 (6)	0,69 [0,34; 1,43]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd		
INHANCE	26	34/415 (8)	35/418 (8)	0,98 [0,60; 1,60]	-0,002 [-0,04; 0,04]	bd		
Niewoehner 2005	24	162/914 (18)	156/915 (17)	1,05 [0,82; 1,33]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd		
Vogelmeier 2008	24	10/221 (5)	12/209 (6)	0,78 [0,33; 1,84]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd		
Metaanaliza	24–26	225/2030 (11)	216/1774 (12)	0,99 [0,81; 1,21]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0,70		
SAE związane z leczeniem								
Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	0/209 (0)	2,85 [0,12; 70,36]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd		

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Średnia zmiana w QTcF^a względem wartości początkowych							
Kerwin 2013	24	206	0,00 ^{*b} (8,99) ^c	207	4,20 ^{*b} (9,08) ^c	-4,20 [-5,95; -2,45]	bd
Martinez 2013	24	204	0,11 ^{*b} (8,14) ^c	205	-0,90 ^{*b} (11,51) ^c	1,01 [-0,57; 2,59]	bd
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-1,58 [-6,69; 3,52]	<0,1
Średnia zmiana w EKG względem wartości początkowych							
Kerwin 2013	24	206	-1,20 ^{*b} (5,26) ^c	207	-2,10 ^{*b} (5,42) ^c	0,90 [-0,13; 1,93]	bd
Martinez 2013	24	204	-2,41 ^{*b} (5,42) ^c	205	0,40 ^{*b} (-0,34; 1,14) ^c	-2,81 [-3,86; -1,76]	bd
Metaanaliza	24	410	x	412	x	-0,95 [-4,59; 2,68]	<0,1

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * LSM.

a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia.

b) dane odczytane z wykresu.

c) SD obliczone na podstawie 95%CI odczytanego z wykresu.

Tabela 32.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do poziomu kortyzolu w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	N FF/VI (92/22) vs PLC	Stosunek poziomu 24-godzinnego stężenia UC w porównaniu z wartością <i>baseline</i>		p [†]
			FF/VI (92/22)	PLC	
Kerwin 2013	24	bd vs bd ^a	1,86 ^c	0,97 ^c	bd
Martinez 2013	24	bd vs bd ^b	1,00 ^c	0,98 ^c	NC

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) populacja UC w badaniu Kerwin 2013 wynosiła 294 pacjentów (bd nt. liczby pacjentów w poszczególnych ramionach).

b) populacja UC w badaniu Martinez 2013 wynosiła 407 pacjentów (bd nt. liczby pacjentów w poszczególnych ramionach).

c) dane odczytane z wykresu.

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Średnia zmiana w stężeniu glukozy w surowicy							
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	bd	NC
Średnia zmiana w stężeniu potasu w surowicy							
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	bd	NC
Średnia zmiana w wartościach hematologicznych i biochemicznych							
Martinez 2013	24	204	bd	205	bd	bd	NC

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do SAE i zgonów w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	RR [95%CI]	p/TH [†]
			e/E (IR)	e/E (IR)		
SAE ogółem	Niewoehner 2005	26	174/464 (37,5)	170/456 (37,3)	1,01 [0,82; 1,24]	bd
SAE kardiologiczne	Niewoehner 2005	26	38/512 (7,4)	54/495 (10,9)	0,68 [0,45; 1,03]	bd
SAE związane z dolnymi drogami oddechowymi	Niewoehner 2005	26	80/496 (16,1)	103/480 (21,4)	0,75 [0,56; 1,01]	bd
Zgony ogółem	Niewoehner 2005	26	31/516 (6,0)	31/506 (6,1)	0,98 [0,60; 1,61]	bd
Zgony kardiologiczne	Niewoehner 2005	26	6/523 (1,2)	10/509 (2,0)	0,58 [0,21; 1,61]	bd
Zgony związane z dolnymi drogami oddechowymi	Niewoehner 2005	26	6/522 (1,2)	10/509 (2,0)	0,59 [0,21; 1,61]	bd

e – liczba zdarzeń; E – ekspozycja na interwencję [pacjentolata]; IR – liczba pacjentów ze zdarzeniem podzielona przez liczbę pacjento-lat eksponowanych na interwencję; RR – *risk ratio* – IR w grupie TIO (10) podzielone przez IR w grupie PLC.

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AE kardiowaskularne	Kerwin 2013	24	11/206 (5)	16/207 (8)	0,67 [0,30; 1,49]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS
	Martinez 2013	24	20/204 (10)	30/205 (15)	0,63 [0,35; 1,16]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS
	Metaanaliza	24	31/410 (8)	46/412 (11)	0,65 [0,40; 1,05]	-0,04 [-0,08; 0,004]	0,91
AE wpływające na glukozę	Kerwin 2013	24	5/206 (2)	1/207 (<1)	5,12 [0,59; 44,25]	0,02 [-0,004; 0,04]	bd
	Martinez 2013	24	2/204 (1)	2/205 (1)	1,00 [0,14; 7,20]	0,00005 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	7/410 (2)	3/412 (1)	2,36 [0,61; 9,19]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,27
AE wpływające na potas	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	1/207 (<1)	0,33 [0,01; 8,23]	-0,005 [-0,2; 0,01]	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	0/205 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
AE związane z miejscowym działaniem sterydów	Kerwin 2013	24	16/206 (8)	7/207 (3)	2,41 [0,97; 5,98]	0,04 [-0,0002; 0,09]	bd
	Martinez 2013	24	11/204 (5)	8/205 (4)	1,40 [0,55; 3,56]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	Metaanaliza	24	27/410 (7)	15/412 (4)	1,87 [0,98; 3,56]	0,03 [-0,001; 0,06]	0,42
Ból gardła	Kerwin 2013	24	2/206 (1)	3/207 (1)	0,67 [0,11; 4,03]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Ból głowy	Kerwin 2013	24	18/206 (9)	5/207 (2)	3,87 [1,41; 10,63]	NNH = 15 [9; 51]	bd
	Martinez 2013	24	11/204 (5)	15/205 (7)	0,72 [0,32; 1,61]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24	29/410 (7)	20/412 (5)	1,62 [0,31; 8,46]	0,02 [-0,06; 0,10]	0,01
Ból pleców	Kerwin 2013	24	6/206 (3)	4/207 (2)	1,52 [0,42; 5,48]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Martinez 2013	24	4/204 (2)	6/205 (3)	0,66 [0,18; 2,39]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	10/410 (2)	10/412 (2)	1,00 [0,41; 2,44]	0,0001 [-0,02; 0,02]	0,37
Ból stawów	Kerwin 2013	24	2/206 (1)	2/207 (1)	1,00 [0,14; 7,20]	0,00005 [-0,02; 0,02]	bd
Drżenie	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	1/205 (<1)	1,00 [0,06; 16,18]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Działanie na wzrok	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	1/207 (<1)	1,00 [0,06; 16,18]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	0/205 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	7/207 (3)	0,14 [0,02; 1,14]	NNT = 35 [19; 389]	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych z wyłączeniem zapalenia płuc	Kerwin 2013	24	5/206 (2)	8/207 (4)	0,62 [0,20; 1,92]	-0,014 [-0,05; 0,02]	bd
	Martinez 2013	24	5/204 (2)	8/205 (4)	0,62 [0,20; 1,92]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	10/410 (2)	16/412 (4)	0,62 [0,28; 1,38]	-0,01 [-0,04; 0,01]	1,00
Infekcja górnych dróg oddechowych	Kerwin 2013	24	21/206 (10)	8/207 (4)	2,82 [1,22; 6,53]	NNH = 15 [8; 69]	bd
	Martinez 2013	24	8/204 (4)	5/205 (2)	1,63 [0,52; 5,08]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Metaanaliza	24	29/410 (7)	13/412 (3)	2,35 [1,20; 4,59]	NNH = 25 [14; 107]	0,45
Kandydoza jamy ustnej	Kerwin 2013	24	4/206 (2)	1/207 (<1)	4,08 [0,45; 36,81]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
	Martinez 2013	24	8/204 (4)	2/205 (1)	4,14 [0,87; 19,75]	0,03 [-0,0004; 0,06]	bd
	Metaanaliza	24	12/410 (3)	3/412 (1)	4,12 [1,15; 14,73]	NNH = 45 [24; 266]	0,99
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Kerwin 2013	24	6/206 (3)	2/207 (1)	3,08 [0,61; 15,42]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Martinez 2013	24	3/204 (1)	3/205 (1)	1,00 [0,20; 5,04]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	9/410 (2)	5/412 (1)	1,83 [0,61; 5,49]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,34
Kaszel	Kerwin 2013	24	6/206 (3)	6/207 (3)	1,00 [0,32; 3,17]	0,0001 [-0,03; 0,03]	bd
Nadciśnienie tętnicze	Martinez 2013	24	3/204 (1)	3/205 (1)	1,00 [0,20; 5,04]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Nadwrażliwość	Kerwin 2013	24	6/206 (3)	2/207 (1)	3,08 [0,61; 15,42]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Martinez 2013	24	2/204 (1)	2/205 (1)	1,00 [0,14; 7,20]	0,00005 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	8/410 (2)	4/412 (1)	2,03 [0,61; 6,79]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,39
Ogólnoustrojowe działanie sterydów	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	2/207 (1)	0,50 [0,04; 5,56]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	0/205 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
POChP	Kerwin 2013	24	4/206 (2)	3/207 (1)	1,35 [0,30; 6,09]	0,005 [-0,02; 0,03]	bd
	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	4/207 (2)	0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Schorzenia kości	Martinez 2013	24	4/204 (2)	0/205 (0)	9,22 [0,49; 172,44]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	5/410 (1)	4/412 (1)	1,33 [0,04; 47,95]	0,003 [-0,03; 0,04]	0,05
Zaostrzenia POChP	Kerwin 2013	24	18/206 (9)	21/207 (10)	0,85 [0,44; 1,64]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd
	Martinez 2013	24	13/204 (6)	21/205 (10)	0,60 [0,29; 1,23]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	31/410 (8)	42/412 (10)	0,72 [0,44; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,48
Zapalenie nosogardzieli	Kerwin 2013	24	22/206 (11)	14/207 (7)	1,65 [0,82; 3,32]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd
	Martinez 2013	24	13/204 (6)	17/205 (8)	0,75 [0,34; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24	35/410 (9)	31/412 (8)	1,15 [0,69; 1,90]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,13
Zapalenie płuc	Kerwin 2013	24	5/206 (2)	3/207 (1)	1,69 [0,40; 7,17]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	0/205 (0)	3,03 [0,12; 74,80]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	6/410 (1)	3/412 (1)	1,89 [0,51; 6,99]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,75
Zapalenie zatok	Kerwin 2013	24	4/206 (2)	2/207 (1)	2,03 [0,37; 11,20]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zgony (on treatment)	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	1/205 (<1)	1,00 [0,06; 16,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z otrzymywaną interwencją w populacji z POChP

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AE kardiologiczne	Kerwin 2013	24	4/206 (2)	4/207 (2)	1,00 [0,25; 4,07]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
	Martinez 2013	24	3/204 (1)	3/205 (1)	1,00 [0,20; 5,04]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	4/410 (2)	7/412 (2)	1,00 [0,35; 2,89]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00
AE naczyniowe	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	0/205 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
AE oddechowe, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia	Kerwin 2013	24	2/206 (1)	2/207 (1)	1,00 [0,14; 7,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Martinez 2013	24	3/204 (1)	2/205 (1)	1,51 [0,25; 9,16]	0,00 [-0,02; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24	5/410 (1)	4/412 (1)	1,26 [0,34; 4,72]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,76
AE związane z krwią i układem limfatycznym	Martinez 2013	24	0/204 (0)	1/205 (<1)	0,33 [0,01; 8,23]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
AE związane z metabolizmem i odżywianiem	Kerwin 2013	24	2/206 (1)	1/207 (<1)	2,02 [0,18; 22,45]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	1/205 (<1)	0,33 [0,01; 8,23]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	2/410 (<1)	2/412 (<1)	1,00 [0,17; 5,83]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,38
AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym i tkanką łączną	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	0/205 (0)	3,03 [0,12; 74,80]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	1/410 (<1)	0/412 (0)	2,01 [0,18; 22,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
AE związane z układem nerwowym	Kerwin 2013	24	0/206 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	2/205 (1)	0,50 [0,04; 5,56]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	1/410 (<1)	2/412 (<1)	0,60 [0,08; 4,58]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd
AE związane z układem pokarmowym	Kerwin 2013	24	2/206 (1)	0/207 (0)	5,07 [0,24; 106,32]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	3/205 (1)	0,33 [0,03; 3,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	3/410 (1)	3/412 (1)	1,00 [0,23; 4,44]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,16

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FFVI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AE związane ze skórą i tkanką podskórną	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	1/207 (<1)	1,00 [0,06; 16,17]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	1/205 (<1)	1,00 [0,06; 16,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	2/410 (<1)	2/412 (<1)	1,00 [0,14; 7,17]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,00
Infekcje i zakażenia	Kerwin 2013	24	10/206 (5)	1/207 (<1)	10,51 [1,33; 82,87]	NNH = 22 [13; 77]	bd
	Martinez 2013	24	13/204 (6)	6/205 (3)	2,26 [0,84; 6,06]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
	Metaanaliza	24	23/410 (6)	7/412 (2)	3,45 [1,46; 8,16]	NNH = 25 [15; 73]	0,18
Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	3/207 (1)	0,33 [0,03; 3,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	2/205 (1)	0,50 [0,04; 5,56]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	2/410 (<1)	5/412 (1)	0,40 [0,08; 2,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,81
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	0/205 (0)	3,03 [0,12; 74,80]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Kerwin 2013	24	1/206 (<1)	0/207 (0)	3,03 [0,12; 74,79]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Martinez 2013	24	0/204 (0)	2/205 (1)	0,20 [0,01; 4,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	1/410 (<1)	2/412 (<1)	0,67 [0,11; 4,02]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,23
Zaburzenia psychiatryczne	Martinez 2013	24	1/204 (<1)	1/205 (<1)	1,00 [0,06; 16,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych	SHINE	26	22/480 (5)	13/232 (6)	0,81 [0,40; 1,64]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Biegunka	SHINE	26	2/480 (<1)	7/232 (3)	0,13 [0,03; 0,65]	NNT = 39 [21; 308]	bd
Ból brzucha	SHINE	26	2/480 (<1)	1/232 (<1)	0,97 [0,09; 10,71]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Ból gardła	SHINE	26	10/480 (2)	7/232 (3)	0,68 [0,26; 1,82]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Ból głowy	INHANCE	26	19/415 (5)	14/418 (3)	1,38 [0,68; 2,80]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
	SHINE	26	11/480 (2)	3/232 (1)	1,79 [0,49; 6,48]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	26	30/895 (3)	17/650 (3)	1,48 [0,80; 2,73]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,73
Ból kończyn	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	SHINE	26	2/480 (<1)	1/232 (<1)	0,97 [0,09; 10,71]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Ból pleców	SHINE	26	8/480 (2)	5/232 (2)	0,77 [0,25; 2,38]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	3/209 (1)	0,31 [0,03; 3,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–26	9/701 (1)	8/441 (2)	0,62 [0,23; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,48
Ból stawów	SHINE	26	5/480 (1)	3/232 (1)	0,80 [0,19; 3,39]	0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Choroba refluksowa przełyku	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Drżenie	Vogelmeier 2008	24	2/221 (1)	0/209 (0)	4,77 [0,23; 99,99]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Duszności	SHINE	26	10/480 (2)	1/232 (<1)	4,91 [0,63; 38,63]	NNH = 60 [31; 822]	bd
Gorączka	SHINE	26	3/480 (1)	4/232 (2)	0,36 [0,08; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Grypa	SHINE	26	8/480 (2)	2/232 (1)	1,95 [0,41; 9,25]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	5/209 (2)	0,19 [0,02; 1,60]	-0,02 [-0,04; 0,003]	bd
	Metaanaliza	24–26	9/701 (1)	7/441 (2)	0,68 [0,07; 6,79]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0,08
Hipercholesterolemia	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	1/209 (<1)	0,95 [0,06; 15,21]	-0,0003 [-0,01; 0,01]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Infekcja dolnych dróg oddechowych	SHINE	26	12/480 (3)	5/232 (2)	1,16 [0,41; 3,34]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd
Infekcja dróg moczowych	SHINE	26	3/480 (1)	1/232 (<1)	1,45 [0,15; 14,04]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Infekcja dróg oddechowych	Vogelmeier 2008	24	4/221 (2)	3/209 (1)	1,27 [0,28; 5,72]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	INHANCE	26	31/415 (7)	31/418 (7)	1,01 [0,60; 1,70]	0,001 [-0,04; 0,04]	bd
	SHINE	26	24/480 (5)	13/232 (6)	0,89 [0,44; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
	Metaanaliza	26	55/895 (6)	44/650 (7)	0,96 [0,64; 1,46]	-0,002 [-0,03; 0,02]	0,77
Infekcja przewodu pokarmowego	SHINE	26	3/480 (1)	2/232 (1)	0,72 [0,12; 4,36]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
Kaszel	INHANCE	26	26/415 (6)	28/418 (7)	0,93 [0,54; 1,62]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd
	SHINE	26	21/480 (4)	8/232 (3)	1,28 [0,56; 2,94]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Vogelmeier 2008	24	5/221 (2)	4/209 (2)	1,19 [0,31; 4,48]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	52/1116 (5)	40/859 (5)	1,05 [0,68; 1,61]	0,002 [-0,02; 0,02]	0,81
	Kaszel mokry	SHINE	26	5/480 (1)	2/232 (1)	1,21 [0,23; 6,29]	0,002 [-0,01; 0,02]
Katarakta	SHINE	26	5/480 (1)	0/232 (0)	5,38 [0,30; 97,68]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Kurcze mięśni	SHINE	26	3/480 (1)	0/232 (0)	3,41 [0,18; 66,26]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
Mdłości	SHINE	26	5/480 (1)	1/232 (<1)	2,43 [0,28; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Migotanie / trzepotanie przedsionków	SHINE	26	1/480 (<1)	0/232 (0)	1,45 [0,06; 35,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Nadciśnienie tętnicze	SHINE	26	9/480 (2)	2/232 (1)	2,20 [0,47; 10,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Vogelmeier 2008	24	5/221 (2)	5/209 (2)	0,94 [0,27; 3,31]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	14/701 (2)	7/441 (2)	1,38 [0,54; 3,53]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,40
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	SHINE	26	2/480 (<1)	1/232 (<1)	0,97 [0,09; 10,71]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Nieżyt nosa	SHINE	26	3/480 (1)	1/232 (<1)	1,45 [0,15; 14,04]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Palpitacje	SHINE	26	2/480 (<1)	3/232 (1)	0,32 [0,05; 1,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Suchość w ustach	Brusasco 2003	24	33/402 (8)	9/400 (2)	3,89 [1,83; 8,23]	NNH = 16 [11; 34]	IS
	SHINE	26	5/480 (1)	1/232 (<1)	2,43 [0,28; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	38/882 (4)	10/632 (2)	3,68 [1,81; 7,49]	NNH = 27 [18; 55]	0,69
Świszczący oddech	SHINE	26	5/480 (1)	1/232 (<1)	2,43 [0,28; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	SHINE	26	1/480 (<1)	1/232 (<1)	0,48 [0,03; 7,74]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	SHINE	26	12/480 (3)	7/232 (3)	0,82 [0,32; 2,12]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Wymioty	SHINE	26	5/480 (1)	3/232 (1)	0,80 [0,19; 3,39]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Zaostrzenia POChP	Donohue 2002	24	77/209 (37)	92/201 (46)	0,69 [0,47; 1,03]	-0,09 [-0,18; 0,01]	NS
	INHANCE	26	81/415 (20)	91/418 (21)	0,87 [0,62; 1,22]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd
	SHINE	26	138/480 (29)	91/232 (39)	0,63 [0,45; 0,87]	NNT = 10 [6; 34]	bd
	Vogelmeier 2008	24	28/221 (13)	34/209 (16)	0,75 [0,43; 1,28]	-0,04 [-0,10; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	324/1325 (24)	308/1060 (29)	0,73 [0,60; 0,88]	NNT = 17 [11; 42]	0,57
Zapalenie gardła	SHINE	26	6/480 (1)	1/232 (<1)	2,92 [0,35; 24,43]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
Zapalenie nosogardzieli	INHANCE	26	36/415 (9)	36/418 (9)	1,01 [0,62; 1,63]	0,001 [-0,04; 0,04]	bd
	SHINE	26	40/480 (8)	23/232 (10)	0,83 [0,48; 1,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
	Vogelmeier 2008	24	11/221 (5)	11/209 (5)	0,94 [0,40; 2,22]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24–26	87/1116 (8)	70/859 (8)	0,93 [0,66; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,86
	SHINE	26	8/480 (2)	7/232 (3)	0,54 [0,20; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Zapalenie oskrzeli	Vogelmeier 2008	24	4/221 (2)	1/209 (<1)	3,83 [0,43; 34,59]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	12/701 (2)	8/441 (2)	0,87 [0,36; 2,11]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0,11
Zapalenie płuc	SHINE	26	6/480 (1)	3/232 (1)	0,97 [0,24; 3,90]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
Zapalenie zatok	SHINE	26	6/480 (1)	1/232 (<1)	2,92 [0,35; 24,43]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Zaparcie	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Zmęczenie	SHINE	26	4/480 (1)	0/232 (0)	4,39 [0,24; 81,91]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Zgony	Brusasco 2003	24	1/402 (<1)	5/400 (1)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
	INHANCE	26	2/415 (<1)	1/418 (<1)	2,02 [0,18; 22,36]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
	Niewoehner 2005	24	22/914 (2)	19/915 (2)	1,16 [0,63; 2,16]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
	SHINE	26	3/480 (1)	0/232 (0)	3,41 [0,18; 66,26]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	1/209 (<1)	0,31 [0,01; 7,75]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–26	28/2432 (1)	26/2174 (1)	1,02 [0,60; 1,74]	0,0004 [-0,01; 0,01]	0,42
Zgony (związane z leczeniem)	SHINE	26	0/480 (0)	0/232 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
Zwiększone wydzielanie płwociny	SHINE	26	1/480 (<1)	1/232 (<1)	0,48 [0,03; 7,74]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)		PLC		TIO vs PLC	p/TH [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Średnia zmiana w QTcF^a względem wartości początkowych							
SHINE	24	458	bd	207	bd	NC	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia.

Tabela 39.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC oznak czynności życiowych w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Zmiana QTcF^a							
>450 ms	SHINE	26	18/458 (4)	12/207 (6)	0,66 [0,31; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
>480 ms	SHINE	26	2/458 (<1)	0/207 (0)	2,27 [0,11; 47,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
>500 ms	SHINE	26	0/458 (0)	0/207 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
Maksymalna zmiana QTcF^a względem wartości początkowych							
30–60 ms	SHINE	26	26/458 (6)	20/207 (10)	0,56 [0,31; 1,03]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
>60 ms	SHINE	26	2/458 (<1)	0/207 (0)	2,27 [0,11; 47,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	INHANCE	26	2/415 (<1)	3/418 (1)	0,67 [0,11; 4,03]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Metaanaliza	26	4/873 (<1)	3/625 (<1)	0,97 [0,23; 4,17]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,50
Poziom glukozy we krwi							
>9,99 mmol/l	INHANCE	26	31/415 (7)	25/418 (6)	1,27 [0,74; 2,19]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Poziom potasu w surowicy							
<3,0 mmol/l	INHANCE	26	1/415 (<1)	2/418 (<1)	0,50 [0,05; 5,56]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd

a) odstęp QT korygowany względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia.

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem wg klasyfikacji układów narządowych w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AE kardiologiczne	INHANCE	26	23/415 (6)	16/418 (4)	1,47 [0,77; 2,83]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	SHINE	26	10/480 (2)	10/232 (4)	0,47 [0,19; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	Vogelmeier 2008	24	9/221 (4)	7/209 (3)	1,23 [0,45; 3,35]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
	Metaanaliza	24–26	42/1116 (4)	33/859 (4)	1,05 [0,66; 1,67]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,12
AE naczyniowe	INHANCE	26	19/415 (5)	17/418 (4)	1,13 [0,58; 2,21]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	SHINE	26	10/480 (2)	5/232 (2)	0,97 [0,33; 2,86]	-0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	5/221 (2)	6/209 (3)	0,78 [0,24; 2,61]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	34/1116 (3)	28/859 (3)	1,02 [0,61; 1,71]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,87
AE oddechowe, w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia	INHANCE	26	136/415 (33)	144/418 (34)	0,93 [0,70; 1,24]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd
	SHINE	26	166/480 (35)	99/232 (43)	0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 13 [7; 231]	bd
	Vogelmeier 2008	24	38/221 (17)	40/209 (19)	0,88 [0,54; 1,43]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
	Metaanaliza	24–26	340/1116 (30)	283/859 (33)	0,83 [0,68; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,00]3	0,47
AE związane z krwią i układem limfatycznym	INHANCE	26	4/415 (1)	3/418 (1)	1,35 [0,30; 6,05]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	0/209 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Metaanaliza	24–26	8/1116 (1)	4/859 (<1)	1,47 [0,46; 4,74]	0,00 [-0,00; 0,01]	0,94
AE związane z metabolizmem i odżywianiem	INHANCE	26	9/415 (2)	12/418 (3)	0,75 [0,31; 1,80]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	SHINE	26	10/480 (2)	6/232 (3)	0,80 [0,29; 2,23]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	3/221 (1)	1/209 (<1)	2,86 [0,30; 27,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	22/1116 (2)	19/859 (2)	0,87 [0,47; 1,64]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,55
AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym i tkanką łączną	INHANCE	26	53/415 (13)	40/418 (10)	1,38 [0,90; 2,14]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	SHINE	26	35/480 (7)	18/232 (8)	0,94 [0,52; 1,69]	-0,00 [-0,05; 0,04]	bd
	Vogelmeier 2008	24	3/221 (1)	9/209 (4)	0,31 [0,08; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,00]	bd
	Metaanaliza	24–26	91/1116 (8)	67/859 (8)	0,93 [0,50; 1,74]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,08
AE związane z układem nerwowym	INHANCE	26	37/415 (9)	42/418 (10)	0,88 [0,55; 1,39]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
	SHINE	26	24/480 (5)	10/232 (4)	1,17 [0,55; 2,49]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Vogelmeier 2008	24	4/221 (2)	4/209 (2)	0,94 [0,23; 3,83]	-0,00 [-0,03; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	65/1116 (6)	56/859 (7)	0,95 [0,65; 1,39]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,82
AE związane z układem pokarmowym	INHANCE	26	62/415 (15)	46/418 (11)	1,42 [0,94; 2,14]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
	SHINE	26	45/480 (9)	25/232 (11)	0,86 [0,51; 1,44]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
	Vogelmeier 2008	24	10/221 (5)	8/209 (4)	1,19 [0,46; 3,08]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24–26	117/1116 (10)	79/859 (9)	1,17 [0,87; 1,59]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,32
AE związane ze skórą i tkanką podskórną	INHANCE	26	15/415 (4)	21/418 (5)	0,71 [0,36; 1,40]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
	SHINE	26	10/480 (2)	4/232 (2)	1,21 [0,38; 3,91]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	7/221 (3)	3/209 (1)	2,25 [0,57; 8,80]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza	24–26	32/1116 (3)	28/859 (3)	0,96 [0,57; 1,63]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,30
Infekcje i zakażenia	INHANCE	26	158/415 (38)	150/418 (36)	1,10 [0,83; 1,46]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
	SHINE	26	157/480 (33)	83/232 (36)	0,87 [0,63; 1,21]	-0,03 [-0,11; 0,04]	bd
	Vogelmeier 2008	24	31/221 (14)	30/209 (14)	0,97 [0,57; 1,67]	-0,00 [-0,07; 0,06]	bd
	Metaanaliza	24–26	346/1116 (31)	263/859 (31)	0,99 [0,81; 1,21]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,58
Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych	INHANCE	26	24/415 (6)	27/418 (6)	0,89 [0,50; 1,57]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
	SHINE	26	4/480 (1)	7/232 (3)	0,27 [0,08; 0,93]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd
	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	2/209 (1)	0,47 [0,04; 5,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–26	29/1116 (3)	36/859 (4)	0,71 [0,43; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,22
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	INHANCE	26	7/415 (2)	5/418 (<1)	1,42 [0,45; 4,50]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	SHINE	26	1/480 (<1)	5/232 (2)	0,09 [0,01; 0,82]	NNT = 52 [26; 2921]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	3/209 (1)	0,13 [0,01; 2,59]	-0,01 [-0,03; 0,00]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
	Metaanaliza	24–26	8/1116 (1)	10/859 (1)	0,33 [0,04; 2,53]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,05
Operacje i zabiegi medyczne	INHANCE	26	6/415 (1)	2/418 (<1)	3,05 [0,61; 15,21]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
	SHINE	26	0/480 (0)	0/232 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	0/209 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Metaanaliza	24–26	6/1116 (1)	2/859 (<1)	2,16 [0,56; 8,29]	0,00 [-0,002; 0,01]	0,64
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	INHANCE	26	28/415 (7)	24/418 (6)	1,19 [0,68; 2,09]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	SHINE	26	14/480 (3)	5/232 (2)	1,36 [0,49; 3,83]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	6/209 (3)	0,15 [0,02; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,0001]	bd
	Metaanaliza	24–26	43/1116 (4)	35/859 (4)	1,04 [0,65; 1,65]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,17
Zaburzenia endokrynologiczne	INHANCE	26	0/415 (0)	0/418 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	SHINE	26	1/480 (<1)	0/232 (0)	1,45 [0,06; 35,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Metaanaliza	26	1/895 (<1)	0/650 (0)	1,26 [0,11; 14,73]	0,00 [-0,003; 0,01]	0,89
Zaburzenia nerkowo-moczowe	INHANCE	26	14/415 (3)	9/418 (2)	1,59 [0,68; 3,71]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	SHINE	26	5/480 (1)	1/232 (<1)	2,43 [0,28; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	4/221 (2)	0/209 (0)	8,67 [0,46; 162,01]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24–26	23/1116 (2)	10/859 (1)	2,03 [0,97; 4,28]	0,01 [-0,00; 0,02]	0,52
Zaburzenia / choroby narządu wzroku	INHANCE	26	13/415 (3)	13/418 (3)	1,01 [0,46; 2,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	SHINE	26	12/480 (3)	1/232 (<1)	5,92 [0,77; 45,83]	NNH = 48 [27; 228]	bd
	Vogelmeier 2008	24	2/221 (1)	0/209 (0)	4,77 [0,23; 99,99]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	27/1116 (2)	14/859 (2)	1,59 [0,82; 3,08]	0,01 [-0,003; 0,02]	0,19
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	INHANCE	26	33/415 (8)	23/418 (6)	1,48 [0,86; 2,57]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
	SHINE	26	21/480 (4)	9/232 (4)	1,13 [0,51; 2,52]	0,00 [-0,03; 0,04]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
	Vogelmeier 2008	24	6/221 (3)	5/209 (2)	1,14 [0,34; 3,79]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24–26	60/1116 (5)	37/859 (4)	1,33 [0,87; 2,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,83
Zaburzenia psychiatryczne	INHANCE	26	12/415 (3)	20/418 (5)	0,59 [0,29; 1,23]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	SHINE	26	3/480 (<1)	4/232 (2)	0,36 [0,08; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	2/209 (1)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–26	15/1116 (1)	26/859 (3)	0,51 [0,27; 0,96]	-0,01 [-0,03; -0,001]	0,67
	INHANCE	26	6/415 (1)	9/418 (2)	0,67 [0,24; 1,89]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaburzenia ucha i błędnika	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	2/221 (1)	0/209 (0)	4,77 [0,23; 99,99]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	12/1116 (1)	10/859 (1)	1,02 [0,44; 2,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,38
	INHANCE	26	0/415 (0)	1/418 (<1)	0,33 [0,01; 8,25]	-0,00 [-0,01; 0,004]	bd
Zaburzenia układu immunologicznego	SHINE	26	0/480 (0)	2/232 (1)	0,10 [0,00; 2,01]	-0,01 [-0,02; 0,005]	bd
	Vogelmeier 2008	24	1/221 (<1)	0/209 (0)	2,85 [0,12; 70,36]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24–26	1/1116 (<1)	3/859 (<1)	0,42 [0,09; 1,91]	-0,00 [-0,01; 0,003]	0,32
	INHANCE	26	8/415 (2)	5/418 (1)	1,62 [0,53; 5,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	SHINE	26	1/480 (<1)	2/232 (1)	0,24 [0,02; 2,66]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	0/209 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Metaanaliza	24–26	9/1116 (1)	7/859 (1)	1,12 [0,43; 2,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,37
	INHANCE	26	2/415 (<1)	2/418 (<1)	1,01 [0,14; 7,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	SHINE	26	4/480 (1)	1/232 (<1)	1,94 [0,22; 17,47]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
	Vogelmeier 2008	24	0/221 (0)	2/209 (1)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–26	6/1116 (1)	5/859 (1)	0,86 [0,26; 2,81]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,47
	INHANCE	26	2/415 (<1)	2/418 (<1)	1,01 [0,14; 7,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd

Punkt końcowy	Badanie	Oł [tyg.]	TIO (10)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	INHANCE	26	0/415 (0)	1/418 (<1)	0,33 [0,01; 8,25]	-0,00 [-0,01; 0,004]	bd
	SHINE	26	0/480 (0)	0/232 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Metaanaliza	26	0/895 (0)	1/650 (>1)	0,38 [0,03; 4,64]	-0,00 [-0,01; 0,003]	bd

Tabela 41.
SAE z podziałem na zdarzenia w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
FF/VI (92/22) vs PLC				
Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Dyskomfort w klatce piersiowej	Martinez 2013	24	0/204	1/205
Ekstrasystole nadkomorowe	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Infekcja przewodu pokarmowego	Kerwin 2012	24	1/206	0/207
Infekcyjne zaostrzenie POChP	Martinez 2013	24	0/204	1/205
	Kerwin 2012	24	1/206	0/207
	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Krwotok z odbytnicy	Martinez 2013	24	0/204	1/205
Niedokrwienny udar mózgu	Kerwin 2012	24	2/206	0/207
Odwodnienie	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
Osteoporoza	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Ostra niewydolność nerek	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
	Kerwin 2012	24	4/206	3/207 [1]
	Martinez 2013	24	5/204 [2]	5/205 [1]
Przepuklina w bliźnie pooperacyjnej	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Rak jamy nosowo-gardłowej, stadium IV	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
Rak prostaty	Kerwin 2012	24	1/206	1/207
Udar mózgu	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Wielokrotne urazy	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
Zakrzepowy udar mózgu	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Zapalenie dróg żółciowych	Kerwin 2012	24	1/206	0/207
Zapalenie jelit	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Zapalenie okrężnicy	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
Zapalenie płuc	Kerwin 2012	24	1/206	1/207
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Martinez 2013	24	1/204	0/205
Zawał serca	Kerwin 2012	24	1/206	1/207
	Martinez 2013	24	0/204	1/205
Złamanie kości guzicznej	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
Złamanie kości promieniowej	Kerwin 2012	24	0/206	1/207
TIO (10) vs PLC				
Artymia nadkomorowa serca	INHANCE	26	1/415	0/418
Astenia	Vogelmeier 2008	24	1/221	0/209

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
Bakteryjne zapalenie górnych dróg oddechowych	INHANCE	26	0/415	2/418
Bakteryjne zapalenie płuc	INHANCE	26	1/415	0/418
Biegunka	INHANCE	26	1/415	0/418
Ból	INHANCE	26	1/415	0/418
Ból kończyn	INHANCE	26	0/415	1/418
Ból pleców	SHINE	26	0/480	1/232
Chłoniak nieziarniczny	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Choroba niedokrwienna serca	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	1/480	0/232
	Vogelmeier 2008	24	1/221	0/209
Choroba tętnic obwodowych	INHANCE	26	1/415	0/418
Choroba zwyrodnieniowa stawów	INHANCE	26	1/415	0/418
Częstoskurcz komorowy	INHANCE	26	0/415	1/418
Denga	SHINE	26	1/480	0/232
Dławica piersiowa	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	1/480	0/232
	Vogelmeier 2008	24	2/221	0/209
Dreszcze	INHANCE	26	0/415	1/418
	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Duszności	INHANCE	26	0/415	3/418
	Vogelmeier 2008	24	1/221	2/209
Dysfagia	INHANCE	26	1/415	0/418
Dyskomfort w klatce piersiowej	INHANCE	26	0/415	1/418
Epizod mózgowo-naczyniowy (ang. <i>cerebrovascular accident</i>)	SHINE	26	1/480	0/232
Fibroelastoza wsierdzia	INHANCE	26	0/415	1/418
Głuchota neurosensoryczna	INHANCE	26	1/415	0/418
Gorączka	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Gruźlakorak płuc	INHANCE	26	1/415	2/418
Grypa	Vogelmeier 2008	24	0/221	2/209
Guz piersi	SHINE	26	0/480	1/232
Infekcja dolnych dróg oddechowych	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	0/480	1/232
Infekcja dróg oddechowych	Vogelmeier 2008	24	1/221	0/209
Infekcja <i>Mycobacterium</i>	INHANCE	26	0/415	1/418
Infekcja przewodu pokarmowego	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
Infekcja <i>Staphylococcus</i>	INHANCE	26	1/415	0/418
Kamica pęcherzyka żółciowego	SHINE	26	2/480	0/232
Kamienie dróg żółciowych	INHANCE	26	0/415	1/418
Kardiomiopatia niedokrwienna	INHANCE	26	1/415	0/418
Kardiowersja	INHANCE	26	1/415	0/418
Kaszel	INHANCE	26	0/415	1/418
	Vogelmeier 2008	24	1/221	0/209
Krwawienie z przewodu pokarmowego	SHINE	26	1/480	0/232
Krwiak	INHANCE	26	1/415	0/418
Krwiak mózgu	INHANCE	26	1/415	0/418
Krwimocz	INHANCE	26	1/415	1/418
Krwotok śródmózgowy	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Krwotok z przewodu pokarmowego	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Kurcze mięśni	INHANCE	26	1/415	0/418
Lewokomorowa niewydolność serca	SHINE	26	0/480	1/232
Lęk	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Limfadenopatia	SHINE	26	1/480	0/232
Łagodny nowotwór płuc	INHANCE	26	1/415	0/418
Mdłości	INHANCE	26	0/415	1/418
Migotanie przedsionków	INHANCE	26	3/415	2/418
	Niewoehner 2005	24	2/914	9/915
Nadmierna potliwość	INHANCE	26	0/415	1/418
Niedrożność porażenna jelit	INHANCE	26	0/415	1/418
Niedrożność tętnicy siatkówki	INHANCE	26	1/415	0/418
Niedrożność tętnicy wieńcowej	INHANCE	26	2/415	0/418
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	1/480	0/232
Nieprawidłowy wynik skali Glasgow	INHANCE	26	1/415	0/418
Nietolerancja temperatury	SHINE	26	0/480	1/232
Niewydolność oddechowa	INHANCE	26	1/415	0/418
	SHINE	26	1/480	0/232
Niewydolność wieńcowa	SHINE	26	1/480	0/232
Nowotwór nerki	INHANCE	26	1/415	0/418
Nowotwór piersi	INHANCE	26	0/415	1/418

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
Nowotwór przelyku	INHANCE	26	0/415	1/418
	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Obrzęk opłucnej	SHINE	26	1/480	0/232
Obrzęk stawów	INHANCE	26	1/415	0/418
Odma opłucnowa	INHANCE	26	1/415	0/418
Odoskrzelowe zapalenie płuc	INHANCE	26	1/415	0/418
Odwodnienie	INHANCE	26	0/415	1/418
Omdlenie	INHANCE	26	1/415	0/418
Omdlenie wazowagalne	INHANCE	26	1/415	0/418
Ostra białaczka	INHANCE	26	0/415	1/418
Ostre zapalenie trzustki	INHANCE	26	1/415	0/418
Ostry zespół wieńcowy	INHANCE	26	2/415	0/418
	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Pęknięcie naskórka	INHANCE	26	1/415	0/418
Płatowe zapalenie płuc	INHANCE	26	0/415	1/418
Płyn w jamie opłucnej	INHANCE	26	0/415	1/418
	Vogelmeier 2008	24	1/221	0/209
POChP	INHANCE	26	7/415	10/418
	Niewoehner 2005	24	38/914	61/915
	SHINE	26	7/480	7/232
	Vogelmeier 2008	24	6/221	3/209
Próba samobójcza	INHANCE	26	0/415	1/418
Przepuklina brzuszna	SHINE	26	1/480	0/232
Przepuklina pachwinowa	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	2/480	0/232
Przerzuty do kości	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Rak pęcherza	SHINE	26	0/480	1/232
Rewaskularyzacja wieńcowa	SHINE	26	2/480	0/232
Ropień w miejscu iniekcji	SHINE	26	0/480	1/232
SAE dotyczące dolnych dróg oddechowych	Niewoehner 2005	24	71/914	91/915
SAE kardiologiczne	Niewoehner 2005	24	10/914	10/915
SAE kardiologiczne (MACE)	SHINE	26	3/480	0/232
Stłuczenie	INHANCE	26	1/415	0/418
	SHINE	26	0/480	1/232
Stwardnienie tętnic	INHANCE	26	1/415	0/418

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
Świszczący oddech	INHANCE	26	0/415	1/418
Tachykardia	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Tętniak aorty	INHANCE	26	1/415	0/418
Trzepotanie przedsionków	INHANCE	26	1/415	0/418
Udar mózgu (ang. <i>stroke</i>)	SHINE	26	2/480	0/232
Udar mózdzku	INHANCE	26	0/415	1/418
Upadek	INHANCE	26	0/415	1/418
	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Uraz ucha	INHANCE	26	1/415	0/418
Utrata przytomności	INHANCE	26	1/415	1/418
Zespół przesunięcia linii środkowej (ang. <i>visual midline shift syndrome</i>)	INHANCE	26	1/415	0/418
Wirusowa infekcja przewodu pokarmowego	SHINE	26	1/480	0/232
Wymioty	INHANCE	26	1/415	1/418
Wypadek drogowy	INHANCE	26	2/415	0/418
Zakrzepica żył głębokich	INHANCE	26	1/415	0/418
Zaleganie kału	INHANCE	26	0/415	1/418
Zapalenie kości i szpiku	INHANCE	26	1/415	0/418
Zapalenie okrężnicy wywołane <i>C. Difficile</i>	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	1/480	0/232
Zapalenie oskrzeli	INHANCE	26	1/415	3/418
	SHINE	26	1/480	0/232
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	SHINE	26	1/480	0/232
Zapalenie płuc	INHANCE	26	4/415	4/418
	SHINE	26	3/480	3/232
Zapalenie tkanki łącznej	INHANCE	26	0/415	1/418
Zapalenie uchyłków	INHANCE	26	0/415	1/418
Zastoinowa niewydolność serca	SHINE	26	1/480	0/232
Zawał serca	INHANCE	26	0/415	1/418
Zawroty głowy	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	1/480	0/232
Zgony kardiologiczne	Niewoehner 2005	24	7/914	7/915
Złamanie biodra	INHANCE	26	0/415	1/418
	SHINE	26	0/480	1/232
Złamanie kości ramiennej	Vogelmeier 2008	24	0/221	1/209
Złamanie kręgosłupa	INHANCE	26	1/415	0/418

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			FF/VI (92/22) lub TIO (10)	PLC
Złamanie podstawy czaszki	INHANCE	26	1/415	0/418
Złamanie ręki	INHANCE	26	0/415	1/418
Złamanie żebra	INHANCE	26	1/415	0/418
Złośliwy nowotwór wątroby	SHINE	26	0/480	1/232
Zmęczenie	INHANCE	26	1/415	0/418
Zwężenie aorty	SHINE	26	0/480	1/232

5.2. Astma oskrzelowa

5.2.1. FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

5.2.1.1. Czynność płuc

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
s-FEV1 (0–24 h) [l]	1d	119	2,709 (0,8153)	119	2,543 (0,8494)	0,17 [-0,05; 0,38]	bd
	12	108	0,513* (0,447)	95	0,212* (0,444)	0,30 [0,18; 0,42]	<0,001
s-FEV1 (0–4 h) [l]	1d	119	2,693 (0,7626)	120	2,563 (0,8194)	0,13 [-0,07; 0,33]	bd
	12	109	2,894 (0,8383)	96	2,636 (0,8519)	0,26 [0,03; 0,49]	bd
t-FEV1 [l]	12	200	0,368* (0,430)	193	0,196* (0,431)	0,17 [0,09; 0,26]	<0,001
FEV1 (po 12 h) [l]	12	108	2,830* (0,486)	93	2,462* (0,484)	0,37 [0,23; 0,50]	bd
PEF AM [l/min]	12	201	32,9* (34,31)	103	-0,4* (24,56)	33,30 [26,59; 40,01]	bd
PEF PM [l/min]	12	201	26,4* (33,32)	202	-1,8* (33,54)	28,20 [21,67; 34,73]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM
a) Różnica median [95% CI].

Tabela 43.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do efektu bronchodilacyjnego w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Efekt bronchodilacyjny ^a (po 24 h)	12	97/120 (81)	73/120 (61)	2,72 [1,51; 4,87]	6 [4; 12]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania
a) Wzrost o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml FEV1 względem wartości początkowych.

Tabela 44.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)		PLC		BUD/FORM vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
s-FEV1 (0–12 h) [l]							
Berger 2010	2	56	0,07	48	-0,20	0,27 [0,11; 0,43]	<0,001
	12	41	0,08	33	-0,25	0,33 [0,13; 0,53]	<0,001
Corren 2007	1d	123	0,41 (0,27)	122	0,15 (0,27)	0,26 [0,19; 0,33]	<0,001
	2	123	0,47 (0,37)	122	0,12 (0,33)	0,35 [0,26; 0,44]	≤0,001
	12	123	0,50 (0,37)	122	0,12 (0,35)	0,38 [0,29; 0,47]	≤0,001
t-FEV1 AM [l]							
Berger 2010	12	143	-0,04	131	-0,31	0,27 [0,00; 0,54]	<0,05
Corren 2007	12	122	0,37 (0,37)	111	0,03 (0,44)	0,34 [0,24; 0,44]	≤0,001
t-FEV1 PM [l]							
Berger 2010	12	138	0	116	-0,28	0,28 [0,00; 0,56]	<0,05
PEF AM [l/min]							
Berger 2010	12	152	1	150	-43	44,00 [0,00; 88,00]	<0,05
Corren 2007	12	123	54 (51)	117	-4 (44)	58,00 [45,97; 70,03]	≤0,001
PEF PM [l/min]							
Berger 2010	12	152	1,58* (37,05)	150	-41,46* (36,68)	43,04 [34,72; 51,36]	<0,001
Corren 2007	12	123	40 (46)	116	0 (41)	40,00 [28,97; 51,03]	≤0,001

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 45.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji z astmą na podstawie badania Corren 2007

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
wg OEQ	12	bd	bd	BUD/FORM > PLC	ND	IS
≥15% poprawa FEV1	1d	60/123 (49)	10/122 (8)	10,67 [5,10; 22,29]	3 [2; 4]	<0,05
	12	9/123 (7)	1/122 (1)	9,55 [1,19; 76,60]	16 [9; 62]	<0,05
≥12% poprawa FEV1	1d	82/123 (67)	11/122 (9)	20,18 [9,78; 41,63]	2 [2; 3]	<0,05
	12	15/123 (12)	1/122 (1)	16,81 [2,18; 129,35]	9 [6; 19]	<0,05

† wartość p raportowana przez autorów badania

5.2.1.2. Jakość życia

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny)	12	180	0,91* (0,74)	149	0,61* (0,74)	0,30 [0,14; 0,46]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)		PLC		BUD/FORM vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
AQLQ[S]: wynik ogólny [pkt]							
Berger 2010	12	bd ^a	0,1*	bd ^a	-0,8*	0,9	≤0,01
Corren 2007 ^b	12	102	0,79 (0,95) ^{cd}	100 ^c	-0,06 (1,04) ^c	0,85 [0,57; 1,13]	<0,001
AQLQ[S] – Objawy [pkt]							
Berger 2010	12	bd ^a	0,0*	bd ^a	-1,0*	1,0	≤0,01
Corren 2007	12	102	1,01 (1,18) ^{cd}	100	-0,09 (1,19) ^c	1,10 [0,77; 1,43]	<0,001
AQLQ[S] – Ograniczenie aktywności [pkt]							
Berger 2010	12	bd ^a	0,1*	bd ^a	-0,7*	0,8	≤0,01
Corren 2007 ^a	12	103	0,52 (0,98) ^{cd}	100	-0,08 (1,02) ^c	0,60 [0,32; 0,88]	<0,001
AQLQ[S] – Funkcje emocjonalne [pkt]							
Berger 2010	12	bd ^a	-0,1*	bd ^a	-1,1*	1,0	≤0,01
Corren 2007	12	102	1,01 (1,28) ^{cd}	100	-0,07 (1,32) ^c	1,08 [0,72; 1,44]	<0,001
AQLQ[S] – Ekspozycja środowiskowa [pkt]							
Berger 2010	12	bd ^a	0,3*	bd ^a	-0,3*	0,6	≤0,01
Corren 2007	12	102	0,46 (1,13) ^c	100	0,07 (1,04) ^c	0,39 [0,09; 0,69]	<0,05

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

a) Ocenę jakości życia AQLQ[S] przeprowadzono u pacjentów ≥18 r.ż. jednakże nie podano liczebności wspomnianej grupy, z tego względu oszacowanie parametrów było niemożliwe.

b) Ocena AQLQ[S] uwzględniająca wszystkich pacjentów z badania wykazała również istotną statystycznie przewagę BUD/FORM (320/18) nad PLC; autorzy nie przedstawili jednak stosownych danych liczbowych.

c) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

d) Wynik istotny klinicznie.

Tabela 48.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)		PLC		OR [95%CI]	RD / NNT(H) [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Klinicznie istotna poprawa wyniku AQLQ[S]^a (wzrost wartości o ≥0,5 pkt. względem wartości wyjściowych)								
Corren 2007	12	64/102 ^b (63)	35/100 ^b (35)	3,13 [1,76; 5,56]	NNT = 4 [3; 7]	<0,006		
Klinicznie istotne pogorszenie wyniku AQLQ[S] (spadek wartości o ≥0,5 pkt. względem wartości wyjściowych)								
Berger 2010	12	bd	bd	nd	BUD/FORM > PLC	<0,001		
Corren 2007	12	6/102 ^b (6)	26/100 ^b (26)	0,25 [0,10; 0,65]	NNT = 8 [5; 20]	bd		
Brak klinicznie istotnych zmian wyniku AQLQ[S] względem wartości wyjściowych								
Corren 2007	12	32/102 ^b (31)	39/100 ^b (39)	0,72 [0,40; 1,28]	-0,08 [-0,21; 0,06]	bd		

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Klinicznie istotną poprawę wyniku AQLQ[S] obserwowano w zakresie wszystkich komponent z wyjątkiem ekspozycji środowiskowej.

b) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

5.2.1.3. Kontrola objawów choroby

Tabela 49.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
ACT [pkt] (wynik ogólny)	12	185	4,4 (3,13)	154	2,5 (3,23)	1,90 [1,22; 2,58]	bd
Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej [%]	12	201	37,1* (32,04)	202	17,8* (32,12)	19,30 [13,04; 25,56]	bd
Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów astmy [%]	12	201	32,5* (30,34)	202	14,6* (30,56)	17,90 [11,95; 23,85]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 50.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Utrata z braku skuteczności	12	7/201 (3)	32/203 (16)	0,19 [0,08; 0,45]	9 [6; 16]	bd		

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 51.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Liczba niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą							
Liczba wizyt domowych (dzień)	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba wizyt domowych (noc)	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,00)	bd ^a	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		PLC		FF/VI vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Liczba wizyt w gabinecie lekarskim	12	201	0,0 (0,10)	203	0,0 (0,24)	bd ^a	bd
Liczba porad ambulatoryjnych	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,07)	bd ^a	bd
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba dni hospitalizacji (OIT, OIOM)	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba dni hospitalizacji	12	201	0,0 (0,00)	203	0,0 (0,00)	bd ^a	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania

OIT – Oddział Intensywnej Terapii; OIOM - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (ang. *Intensive Care Unit*).

a) brak możliwości oszacowania parametrów.

Tabela 52.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dichotomiczne)

Komponenta	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Objawy astmy						
Znacznie lepiej	12	86/182 (47)	38/152 (25)			bd
Nieco lepiej	12	52/182 (29)	37/152 (24)	2,25 [1,34; 3,77]	NNT = 7 [5; 19]	bd
Trochę lepiej	12	13/182 (7)	29/152 (19)			bd
Bez zmian	12	23/182 (13)	29/152 (19)	0,61 [0,34; 1,11]	-0,06 [-0,14; 0,01]	bd
Trochę gorzej	12	7/182 (4)	9/152 (6)			bd
Nieco gorzej	12	1/182 (1)	6/152 (4)	0,32 [0,14; 0,76]	NNT = 13 [8; 49]	bd
Znacznie gorzej	12	0/182 (0)	4/152 (3)			bd
Zastosowanie leczenia ratunkowego						
Znacznie rzadziej	12	89/182 (49)	42/150 (28)			bd
Nieco rzadziej	12	43/182 (24)	32/150 (21)	2,80 [1,66; 4,71]	NNT = 6 [4; 11]	bd
Trochę rzadziej	12	21/182 (12)	24/150 (16)			bd
Bez zmian	12	23/182 (13)	34/150 (23)	0,49 [0,28; 0,88]	NNT = 10 [6; 57]	bd
Trochę częściej	12	5/182 (3)	12/150 (8)			bd
Nieco częściej	12	1/182 (1)	3/150 (2)	0,25 [0,10; 0,65]	NNT = 12 [7; 35]	bd
Znacznie częściej	12	0/182 (0)	3/150 (2)			bd

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 53.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)		PLC		BUD/FORM vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Zmiana odsetka dni bez objawów astmy [%]							
Berger 2010	12	152	4,08	150	-27,49	31,57 [7,55; 55,59]	≤0,01
Corren 2007	12	123	26,47 (39,46)	116	7,52 (30,64)	18,95 [10,02; 27,88]	≤0,001

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)		PLC		BUD/FORM vs PLC	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Zmiana odsetka dni z prawidłową kontrolą objawów astmy [%]							
Berger 2010	12	152	3,79	150	-29,37	33,16 [7,93; 58,39]	≤0,01
Corren 2007	12	105	23,84 ^b	102	5,39 ^b	18,45 [7,46; 29,44]	<0,001
Zmiana odsetka nocy wolnych od przebudzeń [%]							
Berger 2010	12	152	-2,26	150	-10,68	8,42 [2,01; 14,83]	≤0,01
Corren 2007	12	123	21,63 (24,08)	117	12,77 (28,56)	8,86 [2,16; 15,56]	≤0,001
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy [pkt]^a							
Berger 2010	12	152	-0,02	150	0,39	-0,41 [-0,65; -0,17]	<0,001
Corren 2007	12	123	-0,41 (0,52)	116	-0,11 (0,60)	-0,30 [-0,44; -0,16]	≤0,01
Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy [pkt]^a							
Berger 2010	12	152	-0,02	150	0,40	-0,42 [-0,67; -0,17]	<0,001
Corren 2007	12	123	-0,48 (0,49)	117	-0,08 (0,60)	-0,40 [-0,54; -0,26]	≤0,01
Zmiana odsetka dni bez terapii ratunkowej [%]							
Berger 2010	12	152	1,42	150	-30,26	31,68 [7,57; 55,79]	≤0,01
Corren 2007	12	105	40,86 ^b	101	6,75 ^b	34,11 [13,79; 54,43]	<0,001
Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inhalacje/dzień]							
Berger 2010	12	152	-0,04	150	0,88	-0,92 [-1,62; -0,22]	≤0,01
Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inhalacje/noc]							
Berger 2010	12	152	-0,02	150	0,70	-0,72 [-1,27; -0,17]	≤0,01
Użycie terapii ratunkowej ogółem [inhalacje/dobę]							
Berger 2010	12	152	-0,08	150	1,53	-1,61 [-2,57; -0,65]	<0,001
Corren 2007	12	123	-2,01 (2,36)	117	0,15 (2,72)	-2,16 [-2,81; -1,51]	<0,001

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

a) W skali od 0 do 3 pkt, gdzie 0 oznacza brak, a 3 obecność poważnych objawów astmy.

b) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

Tabela 54.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Ocena stanu zdrowia w opinii pacjenta wg GA – poprawa stanu zdrowia						
Corren 2007	12	64/105 ^a (61)	21/107 ^a (20)	6,39 [3,45; 11,85]	3 [2; 4]	<0,0001
Ocena stanu zdrowia w opinii pacjenta wg GA – poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy						
Corren 2007	12	65/105 ^a (62)	22/107 ^a (21)	6,28 [3,40; 11,58]	3 [2; 4]	<0,001
Ocena stanu zdrowia w opinii lekarza wg GA – redukcja objawów astmy						
Corren 2007	12	72/105 ^a (69)	19/107 ^a (18)	10,11 [5,30; 19,25]	2 [2; 3]	<0,001
Ocena stanu zdrowia w opinii lekarza wg GA – poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy						
Corren 2007	12	66/105 ^a (63)	16/107 ^a (15)	9,63 [4,96; 18,67]	3 [2; 3]	<0,001

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
≥1 zdarzenie zdefiniowane jako pogorszenie astmy						
Berger 2010	12	5/152 (3)	55/150 (37)	0,06 [0,02; 0,15]	4 [3; 4]	<0,001
Corren 2007	12	23/123 (19)	69/122 (57)	0,18 [0,10; 0,31]	3 [3; 4]	≤0,001
Zaostrzenie astmy						
Berger 2010	12	1/152 (1)	12/150 (8)	0,08 [0,01; 0,59]	14 [9; 36]	<0,01
Corren 2007	12	1/123 (1)	20/122 (16)	0,04 [0,01; 0,32]	6 [5; 12]	≤0,001
Utrata z powodu pogorszenia astmy						
Berger 2010	12	4/152 (3)	54/150 (36)	0,05 [0,02; 0,14]	4 [3; 4]	<0,001
Corren 2007	12	9/123 (7)	40/122 (33)	0,16 [0,07; 0,35]	4 [3; 7]	≤0,001

† wartość p raportowana przez autorów badania.
a) Wynik dla podgrupy pacjentów ≥18 r.ż.

5.2.1.4. Profil bezpieczeństwa

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem	12	59/201 (29)	43/203 (21)	1,55 [0,98; 2,43]	0,08 [-0,003; 0,17]	bd
AE prowadzące do utraty z badania	12	2/201 (1)	1/203 (<1)	2,03 [0,18; 22,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
AE związane z leczeniem	12	bd	bd	bd	bd	bd
SAE ogółem	12	0/201 (0)	0/203 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
SAE związane z leczeniem	12	0/201 (0)	0/203 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 56.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem						
Berger 2010	12	90/154 (58)	75/153 (49)	1,46 [0,93; 2,30]	0,09 [-0,02; 0,21]	bd
Corren 2007	12	84/130 ^a (65)	77/131 ^a (59)	1,28 [0,78; 2,11]	0,06 [-0,06; 0,18]	bd
AE prowadzące do utraty z badania						
Berger 2010	12	6/154 (4)	3/153 (2)	2,03 [0,50; 8,26]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Corren 2007	12	4/123 (3)	12/122 (10)	0,34 [0,10; 1,10]	-0,06 [-0,12; 0,002]	bd

Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE związane z leczeniem						
Berger 2010	12	12/154 (8)	13/153 (8)	0,91 [0,40; 2,06]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
SAE ogółem						
Berger 2010	12	3/154 (2)	0/153 (0)	7,09 [0,36; 138,48]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Corren 2007	12	2/123 (2)	1/122 (2)	2,00 [0,18; 22,35]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
SAE związane z leczeniem						
Berger 2010	12	0/154 (0)	0/153 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) W tym pacjenci <12 r.ż.

Tabela 57.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Ból gardła	12	4/201 (2)	3/203 (1)	1,35 [0,30; 6,13]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Ból głowy	12	10/201 (5)	8/203 (4)	1,28 [0,49; 3,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Ból pleców	12	1/201 (<1)	0/203 (0)	3,04 [0,12; 75,19]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Ból zęba	12	1/201 (<1)	0/203 (0)	3,04 [0,12; 75,19]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Chrypka	12	5/201 (2)	0/203 (0)	11,39 [0,63; 207,39]	NNH = 40 [20; 699]	bd
Duszności	12	0/201 (0)	4/203 (2)	0,11 [0,01; 2,06]	-0,02 [-0,04; 0,002]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	12	3/201 (1)	0/203 (0)	7,18 [0,37; 139,83]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
Kandydoza jamy ustnej	12	4/201 (2)	0/203 (0)	9,27 [0,50; 173,37]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
Krwawienie z nosa	12	3/201 (1)	0/203 (0)	7,18 [0,37; 139,83]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
Niestrawność	12	0/201 (0)	2/203 (1)	0,20 [0,01; 4,19]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zapalenie nosogardzieli	12	20/201 (10)	15/203 (7)	1,38 [0,69; 2,79]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd
Zapalenie oskrzeli	12	1/201 (<1)	3/203 (1)	0,33 [0,03; 3,23]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zgony	12	0/201 (0)	0/203 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 58.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p [†]
			n/N (%) [n _z]	n/N (%) [n _z]			
AE kardiologiczne	Berger 2010	12	5/154 (4)	2/153 (1)	2,53 [0,48; 13,26]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Astma	Corren 2007	12	0/130 ^a (0)	7/131 ^a (5)	0,06 [0,004; 1,13]	NNT = 19 [11; 80]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p [†]
			n/N (%) [n _z]	n/N (%) [n _z]			
Biegunka	Corren 2007	12	1/123 (1)	4/122 (3)	0,25 [0,03; 2,23]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
Ból gardła i krtani	Berger 2010	12	6/154 (4) [1] ^b	8/153 (5) [1] ^b	0,73 [0,25; 2,17]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
Ból głowy	Berger 2010	12	8/154 (5)	4/153 (3)	2,04 [0,60; 6,93]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	Corren 2007	12	12/130 ^a (10) [1] ^b	13/131 ^a (11) [2] ^b	0,92 [0,40; 2,11]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
Ból głowy związany z leczeniem	Berger 2010	12	1/154 (1)	0/153 (0)	3,00 [0,12; 74,22]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ból mięśni	Corren 2007	12	5/130 ^a (4)	3/131 ^a (2)	1,71 [0,40; 7,29]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Ból pleców	Berger 2010	12	5/154 (5)	2/153 (2)	2,53 [0,48; 13,26]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Corren 2007	12	4/130 ^a (3)	1/131 ^a (1)	4,13 [0,46; 37,43]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
Ból stawów	Corren 2007	12	4/130 ^a (3)	2/131a (2)	2,05 [0,37; 11,38]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
Chrypka	Berger 2010	12	1/154 (1)	0/153 (0)	3,00 [0,12; 74,22]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Drgawki	Corren 2007	12	1/123 (1) [1] ^b	0/122 (0)	3,00 [0,12; 74,37]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Drżenie	Corren 2007	12	1/123 (1)	0/122 (0)	3,00 [0,12; 74,37]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Grypa	Berger 2010	12	4/154 (3)	3/153 (2)	1,33 [0,29; 6,06]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Corren 2007	12	5/130 ^a (4)	2/131 ^a (2)	2,58 [0,49; 13,54]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	Berger 2010	12	14/154 (9)	14/153 (9)	0,99 [0,46; 2,16]	-0,00 [-0,07; 0,06]	bd
	Corren 2007	12	7/130 ^a (5)	3/131 ^a (2)	2,43 [0,61; 9,60]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Kandydoza jamy ustnej	Berger 2010	12	4/154 (3) [3]	3/153 (2) [3]	1,33 [0,29; 6,06]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Kaszel	Corren 2007	12	2/123 (2) [2] ^b	1/122 (1) [1] ^b	2,00 [0,18; 22,35]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Niestrawność	Corren 2007	12	5/130 ^a (4)	3/131 ^a (2)	1,71 [0,40; 7,29]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Nudności	Corren 2007	12	1/123 (1)	2/122 (2)	0,49 [0,04; 5,50]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Berger 2010	12	5/154 (3)	3/153 (2)	1,68 [0,394; 7,15]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Corren 2007	12	2/130 ^a (2)	1/131 ^a (1)	2,03 [0,18; 22,68]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	BUD/FORM (320/18)	PLC	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p [†]
			n/N (%) [n _z]	n/N (%) [n _z]			
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	Berger 2010	12	2/154 (1)	5/153 (3)	0,39 [0,07; 2,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	Corren 2007	12	4/130 ^a (3)	2/131 ^a (2)	2,05 [0,37; 11,38]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
Wirusowa infekcja przewodu pokarmowego	Corren 2007	12	4/130 ^a (3)	2/131 ^a (2)	2,05 [0,37; 11,38]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
Zapalenie nosogardzieli	Berger 2010	12	11/154 (7)	14/153 (9)	0,76 [0,34; 1,74]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
	Corren 2007	12	20/130 ^a (15)	14/131 ^a (11)	1,52 [0,73; 3,16]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd
Zapalenie zatok	Berger 2010	12	8/154 (5)	7/153 (5)	1,14 [0,40; 3,23]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	Corren 2007	12	9/130 ^a (7)	7/131 ^a (5)	1,32 [0,48; 3,65]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zgony	Berger 2010	12	0/154 (0)	0/153 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd
	Corren 2007	12	0/123 (0)	0/122 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią.

a) W tym pacjenci <12 r.ż.

b) Przypadki prawdopodobnie związane z terapią.

Tabela 59.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N	
			BUD/FORM (320/18)	PLC
Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	Berger 2010	12	1/154	0/153
Niedrożność jelit	Corren 2007	12	0/123	1/122
Nowotwór piersi	Berger 2010	12	1/154	0/153
Płatowe zapalenie płuc	Corren 2007	12	1/123	0/122
Wypadek drogowy	Berger 2010	12	1/154	0/153
Złamanie kości twarzy	Corren 2007	12	1/123	0/122

5.2.2. FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

5.2.2.1. Czynność płuc

Tabela 60.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
s-FEV1 (0–24 h) [l]	24	89	0,464* (0,443)	86	0,258* (0,448)	0,21 [0,07; 0,34]	0,003
s-FEV1 (0–4 h) [l]	24	197	0,484* (0,658)	194	0,285* (0,673)	0,20 [0,07; 0,33]	bd
t-FEV1 [l]	24	187	0,394* (0,413)	190	0,183* (0,414)	0,21 [0,13; 0,29]	<0,001
FEV1 (po 12 h) [l]	24	197	2,645* (0,686)	194	2,390* (0,694)	0,25 [0,12; 0,39]	bd
PEF AM [l/min]	24	197	51,8* (41,26)	195	18,8* (41,19)	33,00 [24,84; 41,16]	bd
PEF PM [l/min]	24	197	39,8* (41,12)	194	13,6* (41,23)	26,20 [18,04; 34,36]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 61.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100)		FP (1000)		FP/SAL vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
FEV1 [l]	28	167	0,261 (0,517)	163	0,189 (0,255)	0,07 [-0,02; 0,16]	0,454

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

5.2.2.2. Jakość życia

Tabela 62.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny)	24	167	0,93* (0,84)	156	0,90* (0,85)	0,03 [-0,15; 0,21]	0,786

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

5.2.2.3. Kontrola choroby

Tabela 63.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
ACT [pkt] (wynik ogólny)	24	170	5,5* (3,65)	162	4,7* (3,69)	0,80 [0,01; 1,59]	bd
Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej [%]	24	197	38,2 (33,97)	194	31,9 (34,12)	6,30 [-0,45; 13,05]	0,067
Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów astmy [%]	24	197	29,3 (32,14)	194	24,5 (32,17)	4,80 [-1,58; 11,18]	0,137

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM

Tabela 64.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Kontrola choroby (ACT ≥20 pkt)	24	85/170 (50)	77/162 (48)	1,10 [0,72; 1,70]	0,02 [-0,08; 0,13]	bd
Utrata z braku skuteczności	24	6/197 (3)	18/195 (9)	0,31 [0,12; 0,80]	NNT = 17 [10; 69]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Liczba niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą							
Liczba wizyt domowych (dzień)	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba wizyt domowych (noc)	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba wizyt w gabinecie lekarskim	24	197	0,0 (0,00)	195	0,1 (0,45)	bd ^a	bd
Liczba porad ambulatoryjnych	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Liczba dni hospitalizacji (OIT, OIOM)	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd
Liczba dni hospitalizacji	24	197	0,0 (0,00)	195	0,0 (0,00)	bd ^a	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

OIT – Oddział Intensywnej Terapii; OIOM – Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (ang. *Intensive Care Unit*).

a) Brak możliwości oszacowania parametrów.

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne) 24 tyg.

Komponenta	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Objawy astmy						
Znacznie lepiej	24	89/168 (53)	62/162 (38)			bd
Nieco lepiej	24	37/168 (22)	52/162 (32)	1,86 [1,001; 3,44]	NNT = 13 [7; 959]	bd
Trochę lepiej	24	23/168 (14)	17/162 (10)			bd
Bez zmian	24	14/168 (8)	23/162 (14)	0,55 [0,27; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,01]	bd
Trochę gorzej	24	4/168 (2)	4/162 (2)			bd
Nieco gorzej	24	1/168 (1)	2/162 (1)	0,59 [0,19; 1,84]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Znacznie gorzej	24	0/168 (0)	2/162 (1)			bd
Zastosowanie leczenia ratunkowego						
Znacznie rzadziej	24	87/168 (52)	69/162 (43)			bd
Nieco rzadziej	24	38/168 (23)	37/162 (23)	1,59 [0,87; 2,91]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
Trochę rzadziej	24	22/168 (13)	26/162 (16)			bd
Bez zmian	24	16/168 (10)	19/162 (12)	0,79 [0,39; 1,60]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Trochę częściej	24	3/168 (2)	8/162 (5)			bd
Nieco częściej	24	1/168 (1)	1/162 (1)	0,42 [0,14; 1,24]	-0,04 [-0,08; 0,01]	bd
Znacznie częściej	24	1/168 (1)	2/162 (1)			bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 67.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Utrata z braku skuteczności	28	3/167 (2)	4/165 (2)	0,74 [0,16; 3,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

5.2.2.4. Profil bezpieczeństwa

Tabela 68.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem	24	92/197 (47)	97/195 (50)	0,89 [0,60; 1,32]	-0,03 [-0,12; 0,07]	bd
AE prowadzące do utraty z badania	24	7/197 (4)	2/195 (1)	3,56 [0,73; 17,33]	0,03 [-0,004; 0,05]	bd
AE związane z leczeniem	24	17/197 (9)	16/195 (8)	1,06 [0,52; 2,16]	0,00 [-0,05; 0,06]	bd
SAE ogółem	24	6/197 (3)	2/195 (1)	3,03 [0,60; 15,21]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
SAE związane z leczeniem	24	1/197 (1)	1/195 (1)	0,99 [0,06; 15,94]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AE ogółem	28	119/167 (71)	116/165 (70)	1,05 [0,65; 1,68]	0,01 [-0,09; 0,11]	bd
AE prowadzące do utraty z badania	28	16/167 (10)	22/165 (13)	0,69 [0,35; 1,36]	-0,04 [-0,11; 0,03]	bd
AE związane z leczeniem	28	28/167 (17)	32/165 (19)	0,84 [0,48; 1,47]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
SAE ogółem	28	3/167 (2)	5/165 (3)	0,59 [0,14; 2,49]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
SAE związane z leczeniem	28	0/167 (0)	0/165 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 70.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Ból gardła	24	4/197 (2)	7/195 (4)	0,56 [0,16; 1,93]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Ból głowy	24	11/197 (6)	15/195 (8)	0,71 [0,32; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Ból mięśni	24	1/197 (1)	4/195 (2)	0,24 [0,03; 2,20]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Ból pleców	24	2/197 (1)	4/195 (2)	0,49 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Ból zęba	24	1/197 (1)	3/195 (2)	0,33 [0,03; 3,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Chrypka	24	6/197 (3)	4/195 (2)	1,50 [0,42; 5,40]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Grypa	24	5/197 (3)	7/195 (4)	0,70 [0,22; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	24	2/197 (1)	4/195 (2)	0,49 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Kandydoza jamy ustnej	24	4/197 (2)	4/195 (2)	0,99 [0,24; 4,01]	-0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Kandydoza jamy ustnej i gardła	24	5/197 (3)	2/195 (1)	2,51 [0,48; 13,11]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Kaszel	24	3/197 (2)	13/195 (7)	0,22 [0,06; 0,77]	NNT = 20 [12; 81]	bd
Nadciśnienie tętnicze	24	1/197 (1)	4/195 (2)	0,24 [0,03; 2,20]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Nieżyt nosa	24	1/197 (1)	7/195 (4)	0,14 [0,02; 1,12]	NNT = 33 [18; 347]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	24	7/197 (4)	7/195 (4)	0,99 [0,34; 2,88]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd
Zaburzenia oddychania	24	3/197 (2)	2/195 (1)	1,49 [0,25; 9,03]	0,00 [-0,02; 0,03]	bd
Zaostrzenia: poważne ^a	24	0/197 (0)	2/195 (1)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zapalenie gardła	24	4/197 (2)	6/195 (3)	0,65 [0,18; 2,35]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Zapalenie nosogardzieli	24	25/197 (13)	39/195 (20)	0,58 [0,34; 1,005]	NNT = 14 [7; 4776]	bd
Zapalenie oskrzeli	24	7/197 (4)	6/195 (3)	1,16 [0,38; 3,52]	0,00 [-0,03; 0,04]	bd
Zapalenie zatok	24	3/197 (2)	4/195 (2)	0,74 [0,16; 3,34]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Zgony	24	0/197 (0)	0/195 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Niewłączane do AE ogółem.

Tabela 71.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/500) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/500)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%) [n _z]	n/N (%) [n _z]			
Astma	28	14/167 (8) [4]	19/165 (12) [3]	0,70 [0,34; 1,45]	-0,03 [-0,10; 0,03]	bd
Ból głowy	28	11/167 (7) [3]	16/165 (10) [2]	0,66 [0,30; 1,46]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	28	8/167 (5)	7/165 (4)	1,14 [0,40; 3,21]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
Chrypka	28	4/167 (2) [4]	6/165 (4) [6]	0,65 [0,18; 2,35]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych	28	6/167 (4)	2/165 (1)	3,04 [0,60; 15,27]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	28	30/167 (18)	28/165 (17)	1,07 [0,61; 1,89]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
Kaszel	28	17/167 (10) [2]	13/165 (8) [5]	1,33 [0,62; 2,82]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
Nieżyt nosa	28	7/167 (4)	10/165 (6)	0,68 [0,25; 1,83]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Podrażnienie gardła	28	4/167 (2) [2]	11/165 (7) [5]	0,34 [0,11; 1,10]	-0,04 [-0,09; 0,002]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	28	26/167 (16)	20/165 (12)	1,34 [0,71; 2,50]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
Zaburzenia oddychania	28	12/167 (7) [5]	10/165 (6) [4]	1,20 [0,50; 2,86]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Zapalenie oskrzeli	28	15/167 (9)	13/165 (8)	1,15 [0,53; 2,51]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Zgony	28	0/167 (0)	0/165 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n_z] – liczba przypadków związanych z terapią.

Tabela 72.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			FF/VI (184/22) lub FP/SAL (1000/100)	FP (1000)
FF/VI (184/22) vs FP (1000)				
Amputacja kciuka	O'Byrne 2013	24	1/197	0/195
Hematuria	O'Byrne 2013	24	1/197	0/195
Migotanie przedsionków	O'Byrne 2013	24	1/197 [1]	0/195
Nowotwór tarczycy	O'Byrne 2013	24	1/197	0/195
Płuć krwią	O'Byrne 2013	24	0/197	1/195 [1]
Przepuklina pachwinowa	O'Byrne 2013	24	1/197	0/195
SAE zakończone zgonem	O'Byrne 2013	24	0/197	0/195
Zapalenie płuc	O'Byrne 2013	24	1/197	0/195
Złamanie nogi	O'Byrne 2013	24	0/197	1/195
FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)				
Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	Aubier 1999	28	0/167	1/165
Gorączka	Aubier 1999	28	1/167	0/165
Kamica pęcherzyka żółciowego	Aubier 1999	28	0/167	1/165
Nowotwór piersi	Aubier 1999	28	1/167	0/165
Przepuklina	Aubier 1999	28	0/167	1/165
SAE zakończone zgonem	Aubier 1999	28	0/167	0/165
Udar mózgu	Aubier 1999	28	1/167	0/165
Utrata przytomności	Aubier 1999	28	0/167	1/165
Zapalenie tęczówki i naczyńki oka	Aubier 1999	28	0/167	1/165
Zawał serca	Aubier 1999	28	0/167	1/165

[n₂] – liczba przypadków związanych z terapią.

5.2.2.5. Analiza dodatkowa po 12 tyg. terapii

Tabela 73.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
PEF AM [l/min]	12	197	48,1* (39,02)	195	17,1* (39,10)	31,00 [23,27; 38,73]	bd
PEF PM [l/min]	12	197	36,6* (38,60)	194	12,6* (38,82)	24,00 [16,34; 31,66]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

Tabela 74.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100)		FP (1000)		FP/SAL vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
PEF AM [l/min]	12	167	35 (40,06)	163	15 (39,58)	20,00 [11,41; 28,59]	<0,001
PEF AM [%]	12	167	8	163	3	5 [3; 6] ^a	bd
PEF PM [l/min]	12	167	29 (40,06)	163	9 (39,58)	20,00 [11,41; 28,59]	<0,001
PEF PM [%]	12	167	7	163	2	5 [3; 6] ^a	bd
Różnica AM i PM PEF [l/min]	12	167	-6	163	-7	-1 [-4; -2] ^a	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - LSM.

a) wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 75.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
AQLQ+12 [pkt] (wynik ogólny)	12	180	0,74 (0,75)	163	0,74 (0,75)	0,00 [-0,16; 0,16]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 76.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
ACT [pkt.] (wynik ogólny)	12	183	4,8 (3,65)	169	3,9 (3,64)	0,90 [0,14; 1,66]	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 77.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Komponenta	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Objawy astmy						
Znacznie lepiej	12	78/183 (43)	54/165 (33)			bd
Nieco lepiej	12	51/183 (28)	52/165 (32)	1,38 [0,74; 2,57]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Trochę lepiej	12	33/183 (18)	34/165 (21)			bd
Bez zmian	12	15/183 (8)	16/165 (10)	0,83 [0,40; 1,74]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd
Trochę gorzej	12	5/183 (3)	6/165 (4)			bd
Nieco gorzej	12	1/183 (1)	3/165 (2)	0,59 [0,20; 1,69]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Znacznie gorzej	12	0/183 (0)	0/165 (0)			bd

Komponenta	OI [tyg.]	FF/VI (184/22)	FP (1000)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Zastosowanie leczenia ratunkowego						
Znacznie rzadziej	12	90/183 (49)	59/164 (36)			bd
Nieco rzadziej	12	36/183 (20)	37/164 (5)	0,94 [0,54; 1,63]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd
Trochę rzadziej	12	24/183 (13)	40/164 (24)			bd
Bez zmian	12	24/183 (13)	20/164 (12)	1,09 [0,58; 2,05]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
Trochę częściej	12	8/183 (4)	6/164 (4)			bd
Nieco częściej	12	0/183 (0)	1/164 (1)	1,01 [0,38; 2,68]	0,0004 [-0,05; 0,05]	bd
Znacznie częściej	12	1/183 (1)	1/164 (1)			bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 78.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100)		FP (1000)		FF/VI vs FP	p [†]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	
Dni wolne od objawów astmy [%]	12	167	39	163	29	10	bd
Zmiana dziennego nasilenia objawów astmy [pkt]	12	167	1 ^a	163	1 ^a	0 [0; 0] ^b	bd
Noce wolne od objawów astmy [%]	12	167	59	163	52	7	bd
Zmiana nocnego nasilenia objawów astmy [pkt]	12	167	0 ^a	163	0 ^a	0 [0; 0] ^b	bd
Dni bez terapii ratunkowej [%]	12	167	46	163	34	12	bd
Noce bez terapii ratunkowej [%]	12	167	71	163	60	11	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

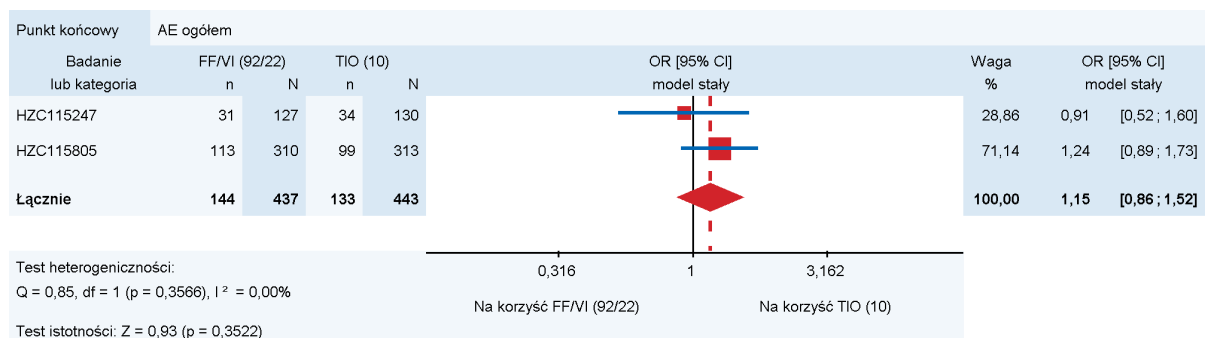
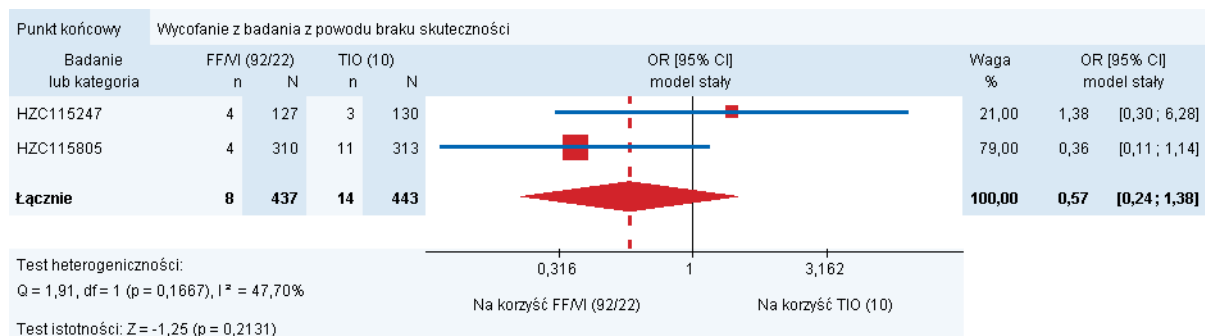
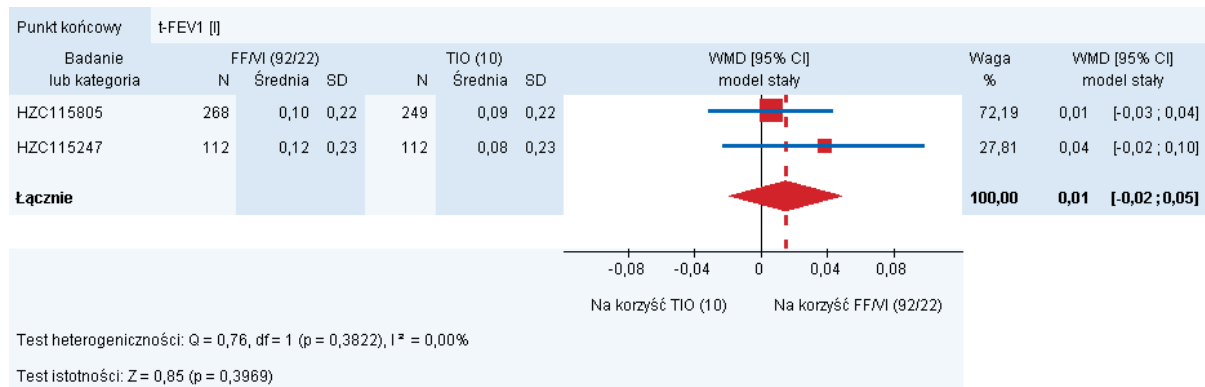
a) Mediana.

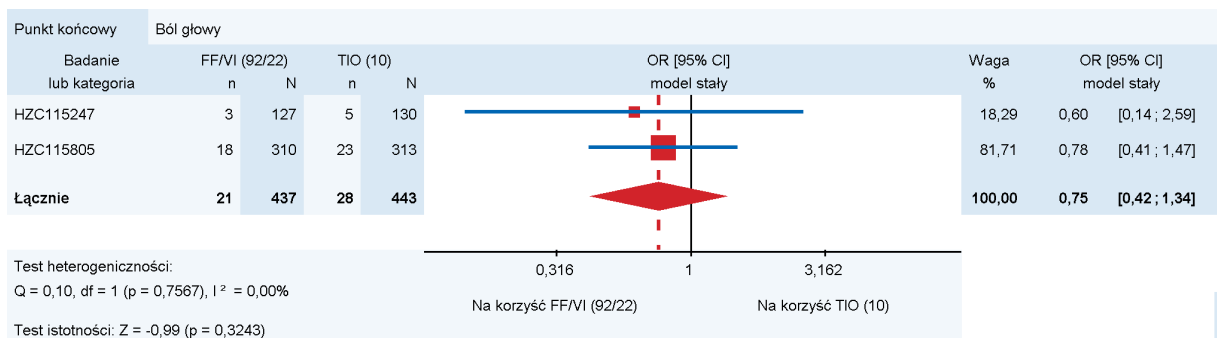
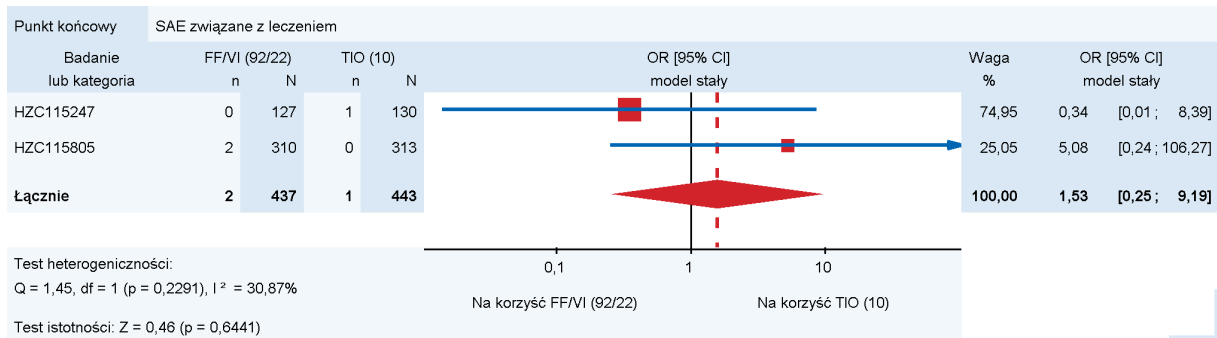
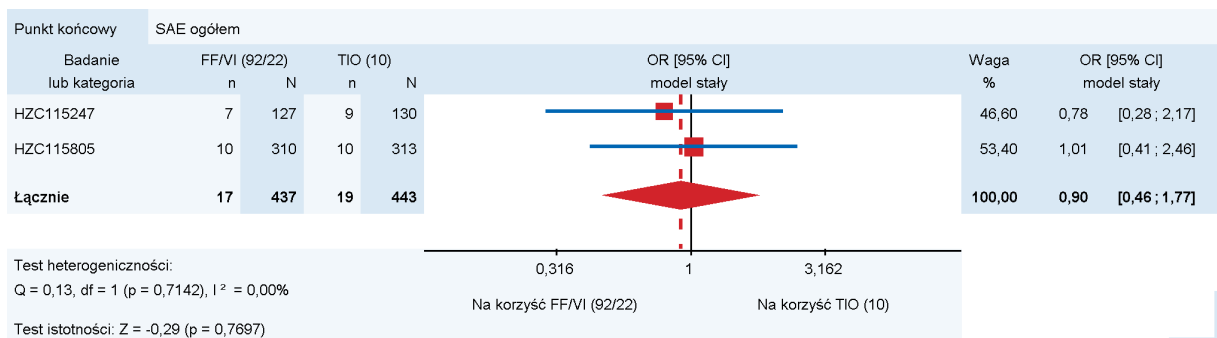
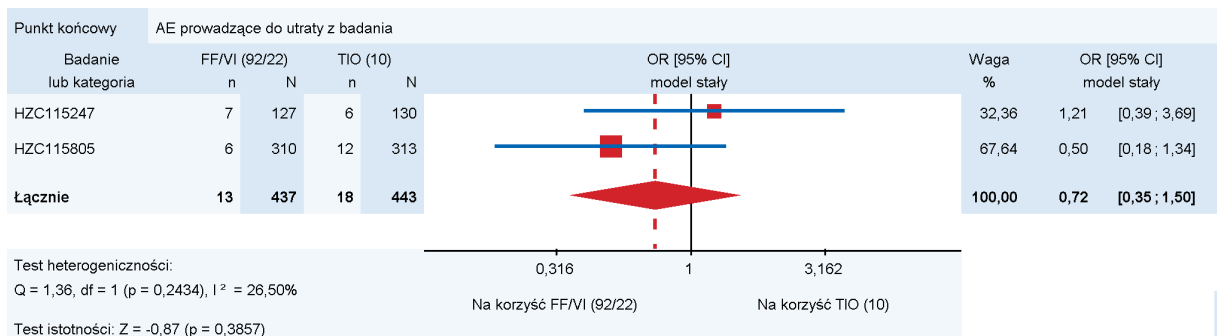
b) Różnica median [95% CI].

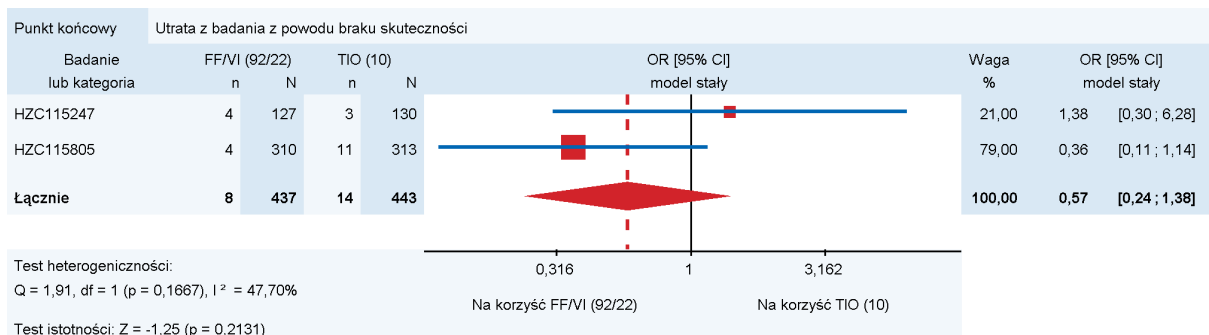
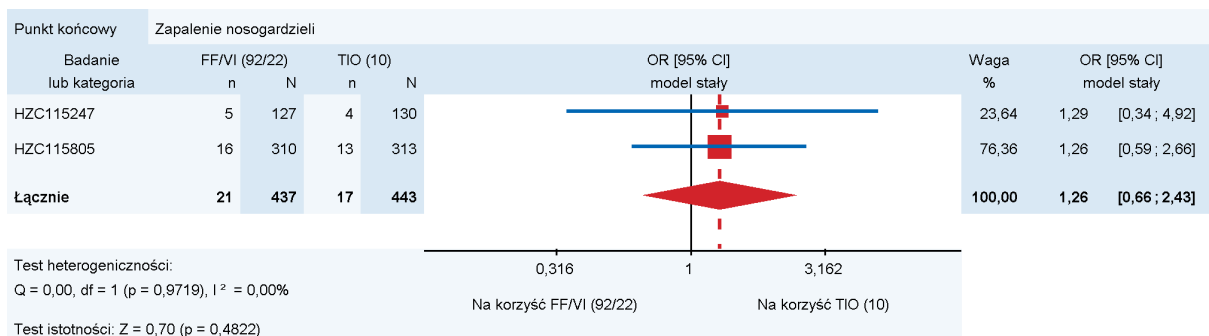
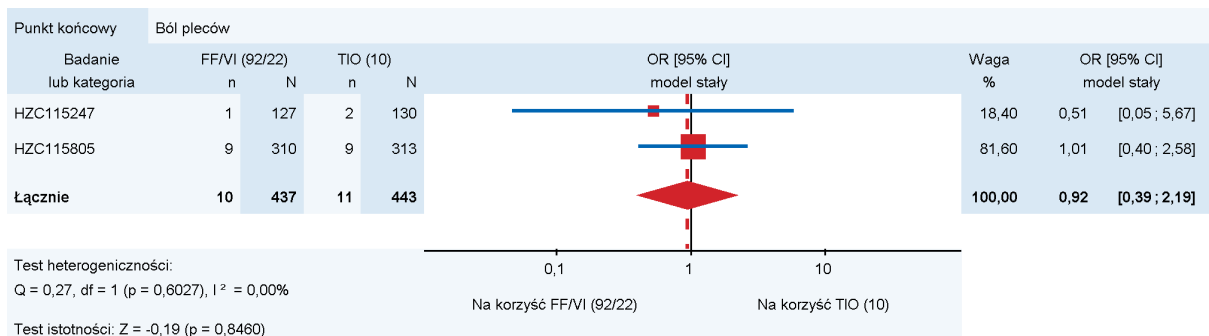
6. WYNIKI METAANALIZ

6.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

6.1.1. Porównanie bezpośrednie

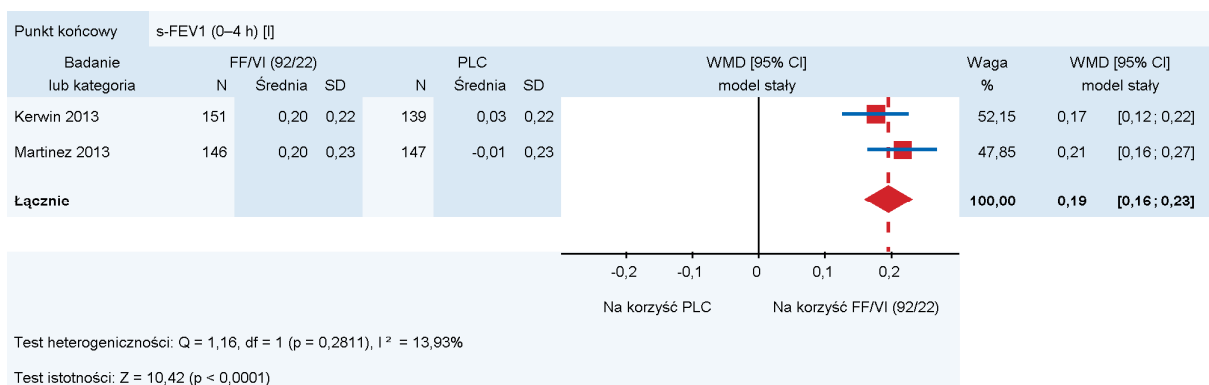


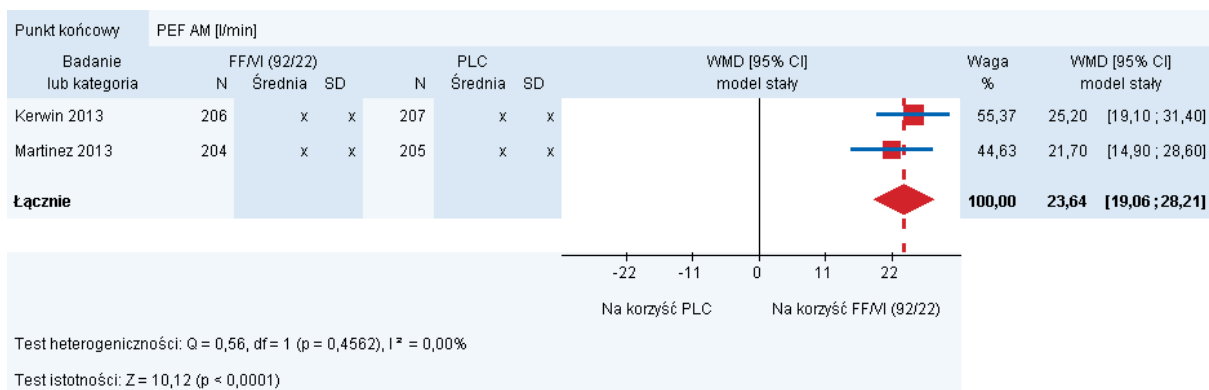
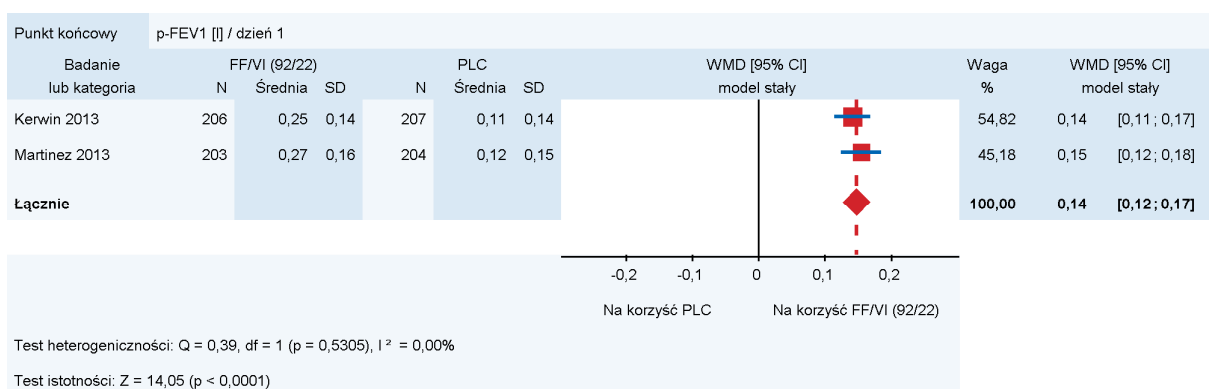
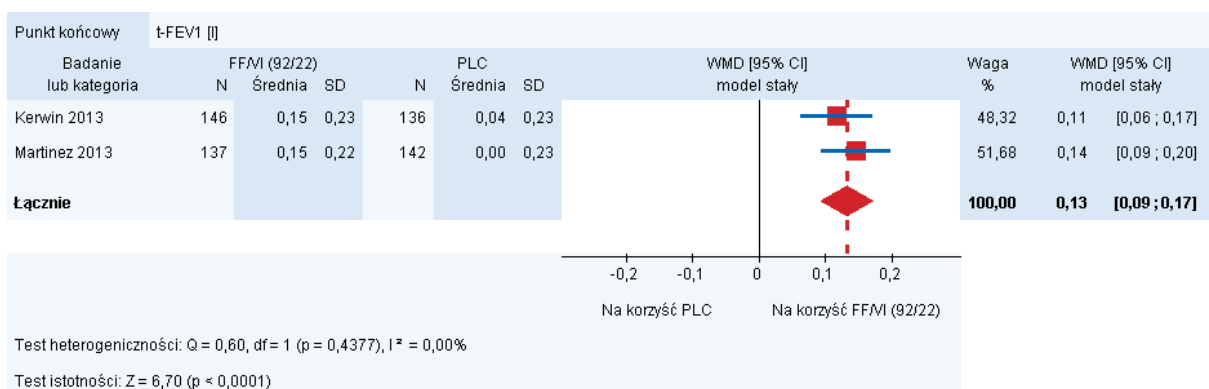


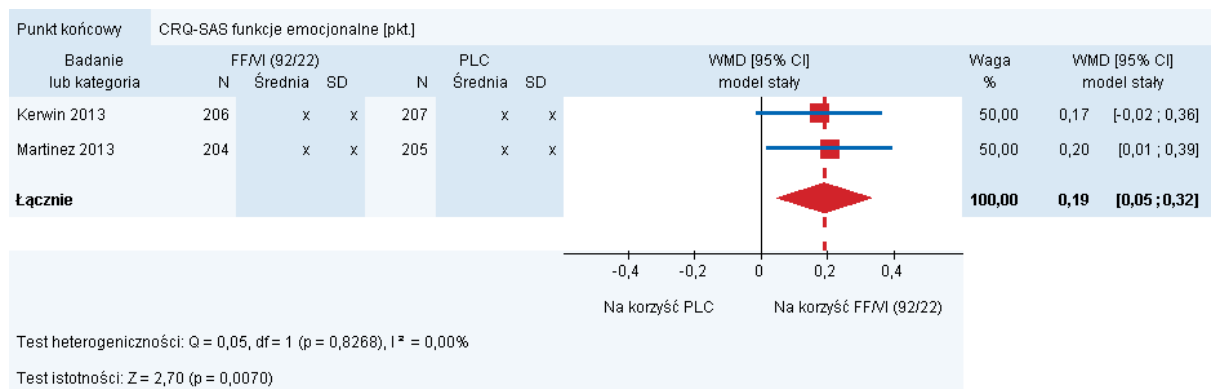
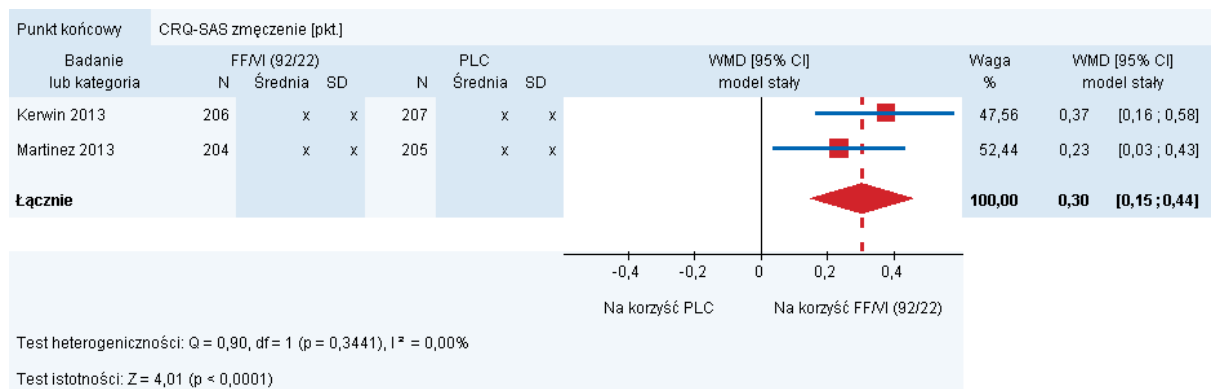
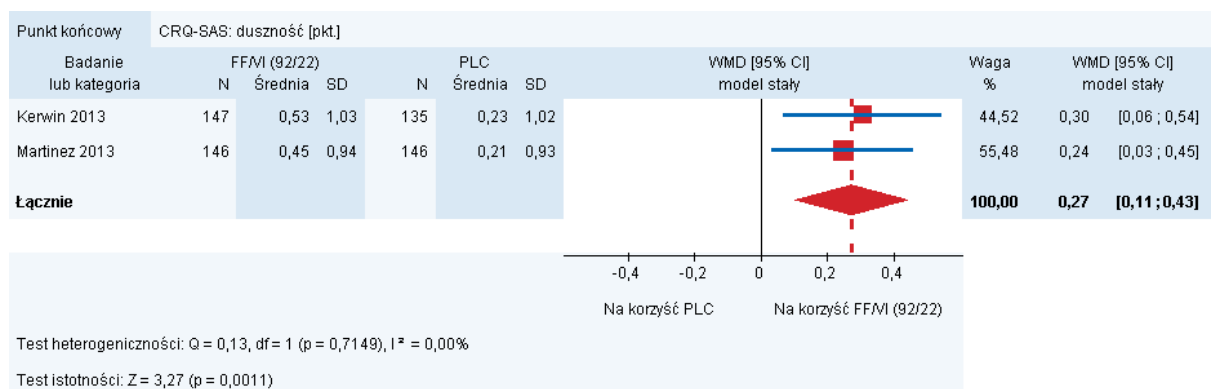
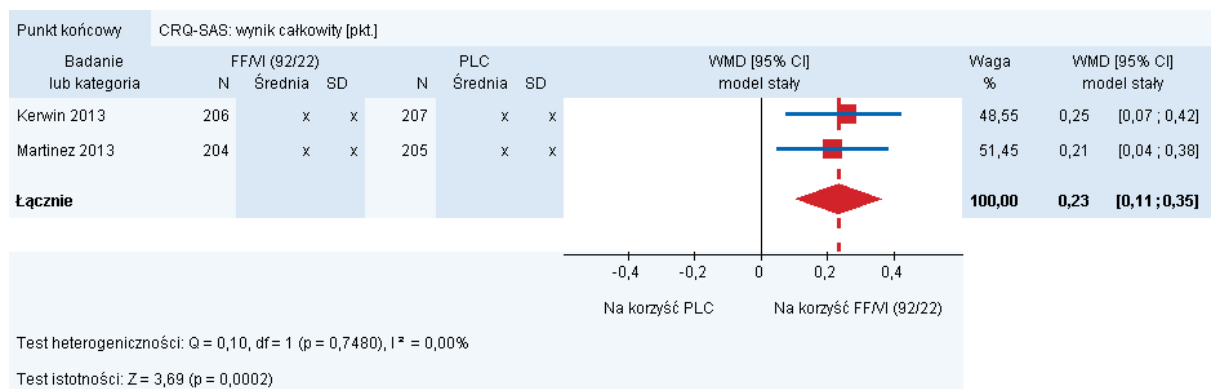


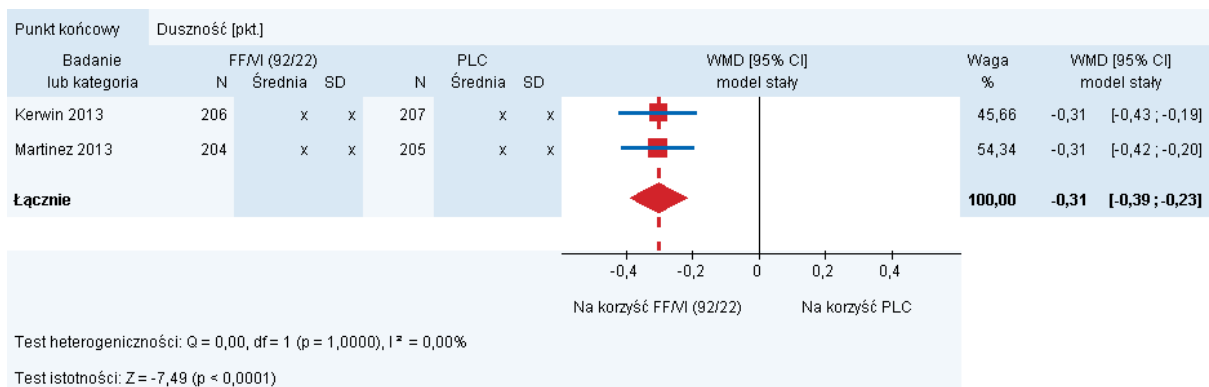
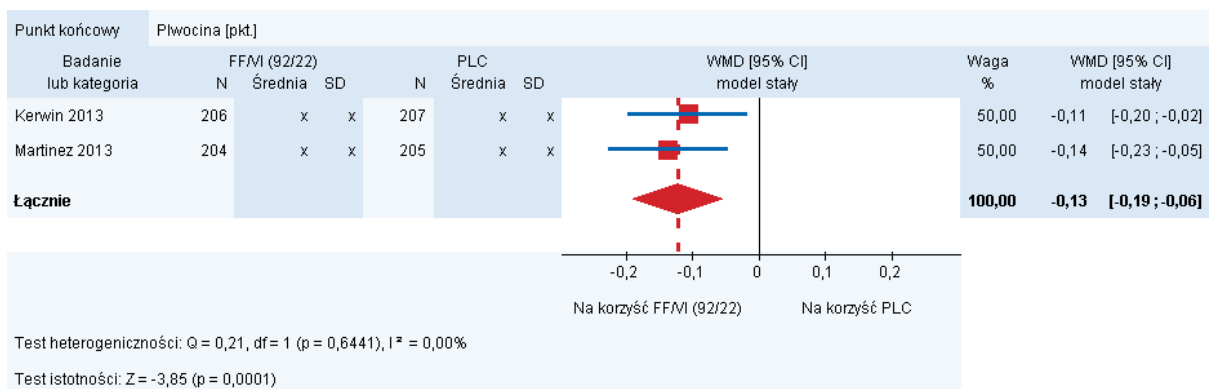
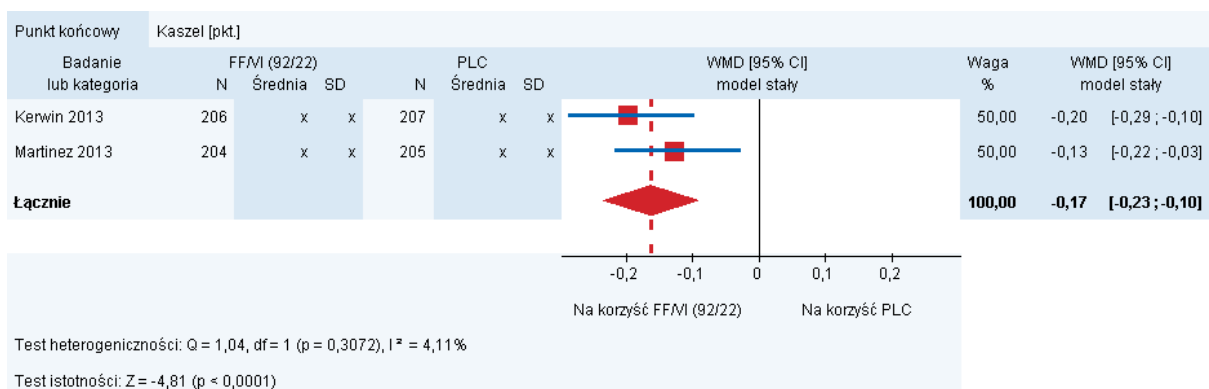
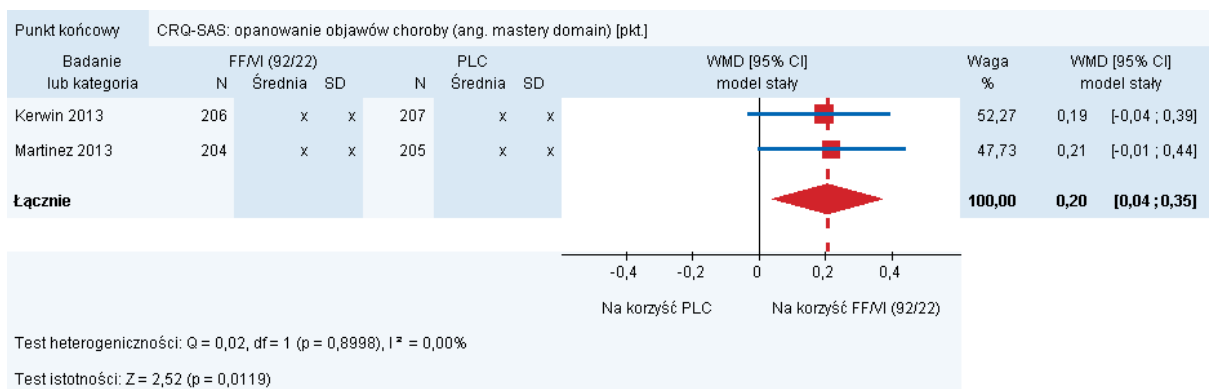
6.1.2. Porównanie pośrednie

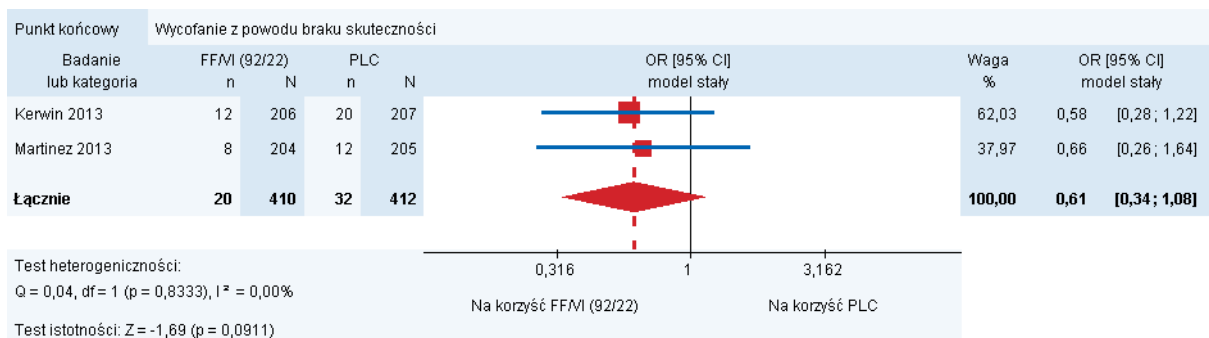
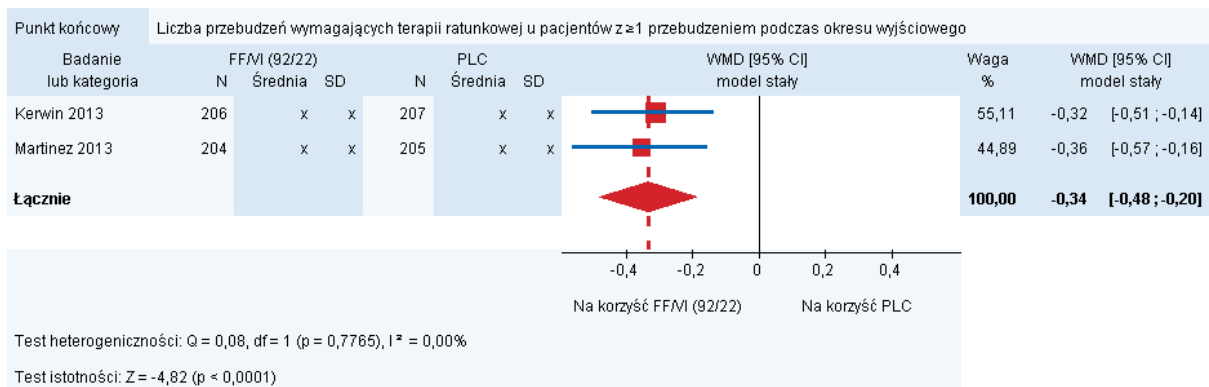
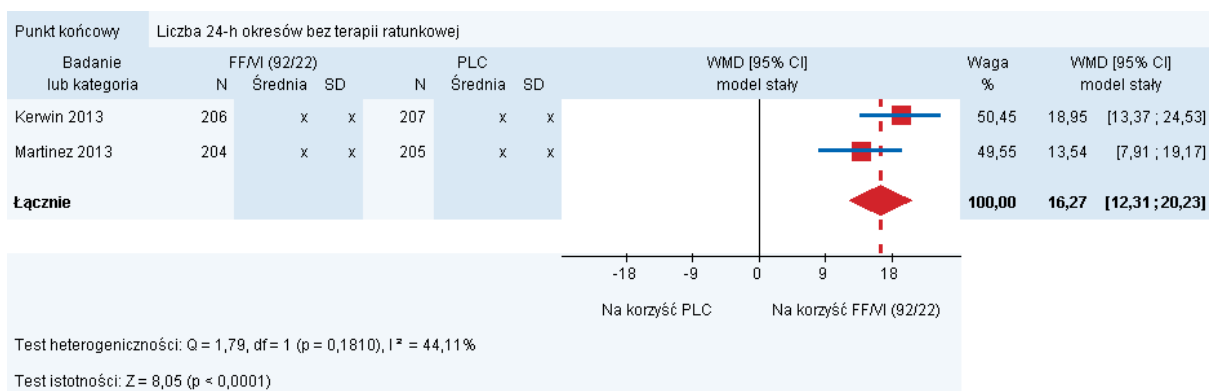
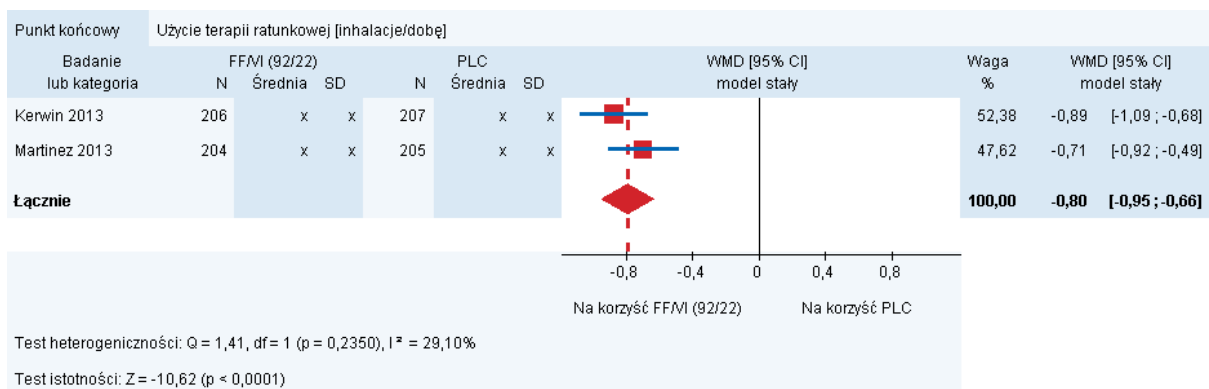
FF/VI (92/22) vs PLC

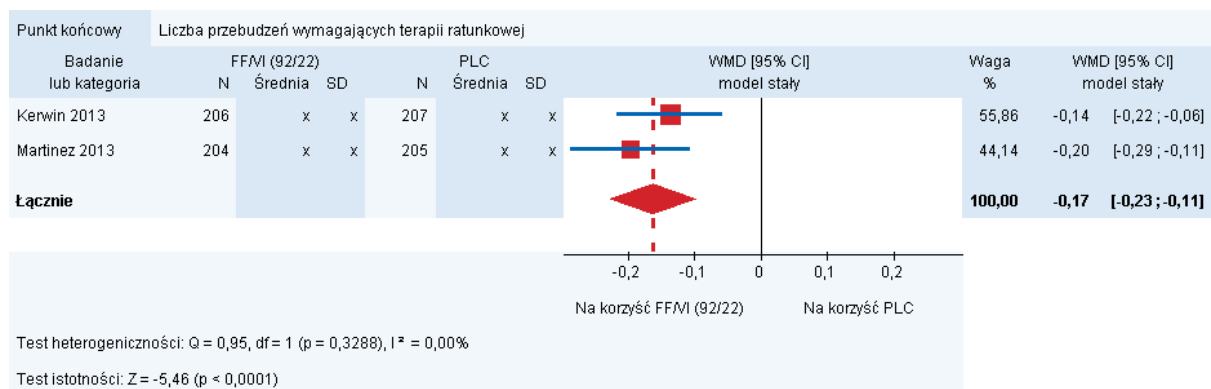




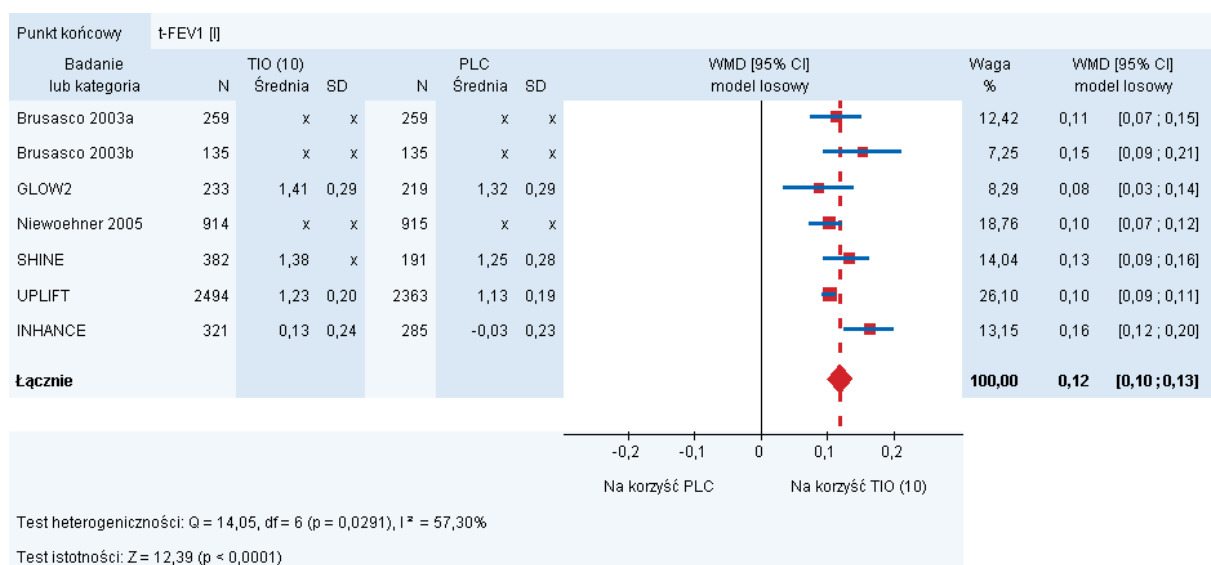




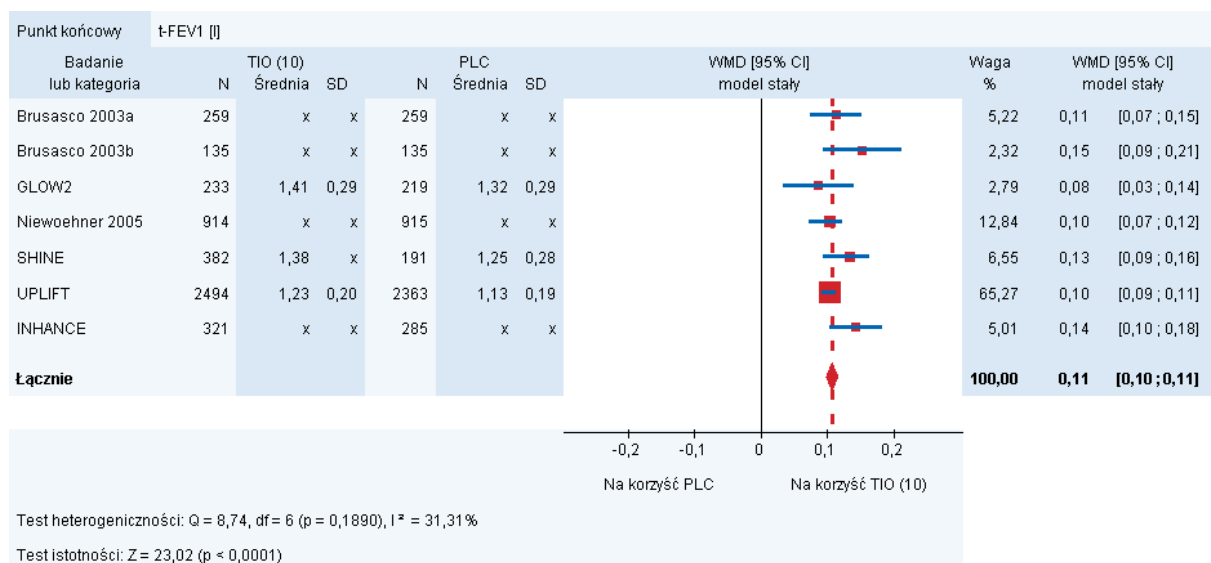




TIO (10) vs PLC

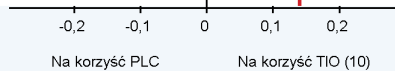


Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie INHANCE. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie wyniku MD dla porównania TIO (10) vs PLC raportowanego przez autorów pracy INHANCE.



Analiza wrażliwości dla wyniku t-FEV1

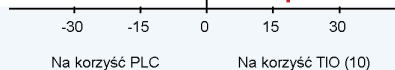
Punkt końcowy	p-FEV1 [l]						WMD [95% CI] model stały	Waga %	WMD [95% CI] model stały
	Badanie lub kategoria	N	TIO (10) Średnia	SD	N	PLC Średnia			
Brusasco 2003	386	1,31	x	362	1,14	x		1,73	0,17 [0,07; 0,27]
Casaburi 2002	550	1,20	x	371	1,03	x		0,88	0,17 [0,04; 0,30]
GLOW2	267	x	x	268	x	x		43,28	0,15 [0,12; 0,18]
SHINE	480	1,51	x	232	1,38	0,14		43,28	0,13 [0,11; 0,15]
Vogelmeier 2008	221	1,66	0,15	209	1,55	0,29		10,82	0,11 [0,07; 0,15]
Łącznie								100,00	0,14 [0,12; 0,15]



Test heterogeniczności: $Q = 4,65$, $df = 4$ ($p = 0,3247$), $I^2 = 14,05\%$

Test istotności: $Z = 20,91$ ($p < 0,0001$)

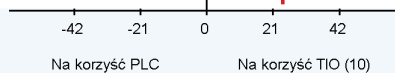
Punkt końcowy	PEF AM [l/min]						WMD [95% CI] model stały	Waga %	WMD [95% CI] model stały
	Badanie lub kategoria	N	TIO (10) Średnia	SD	N	PLC Średnia			
Casaburi 2002	507	223,00	x	332	207,00	x		13,42	16,00 [0,00; 32,00]
Donohue 2002	203	27,30	x	176	0,30	x		13,28	27,00 [10,92; 43,08]
INHANCE	390	19,80	48,38	358	3,00	47,11		73,30	16,80 [9,95; 23,65]
Łącznie								100,00	18,05 [12,19; 23,91]



Test heterogeniczności: $Q = 1,38$, $df = 2$ ($p = 0,5014$), $I^2 = 0,00\%$

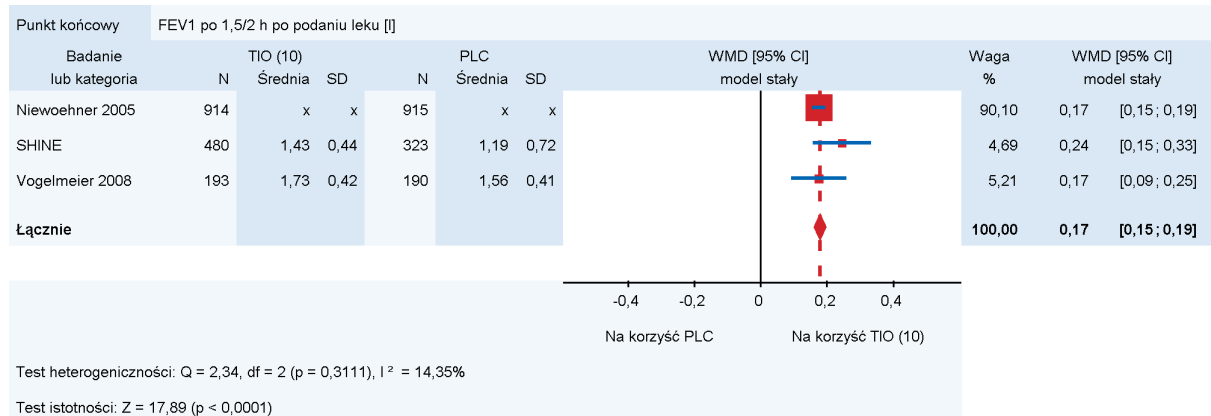
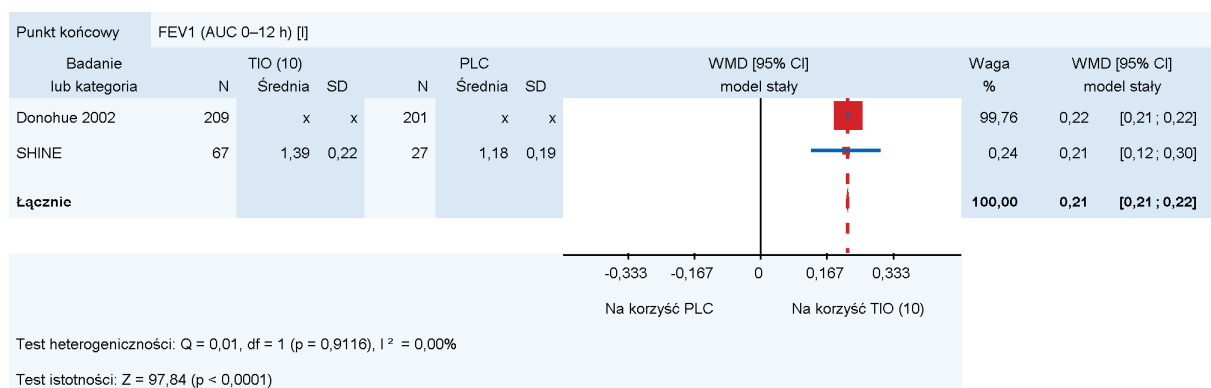
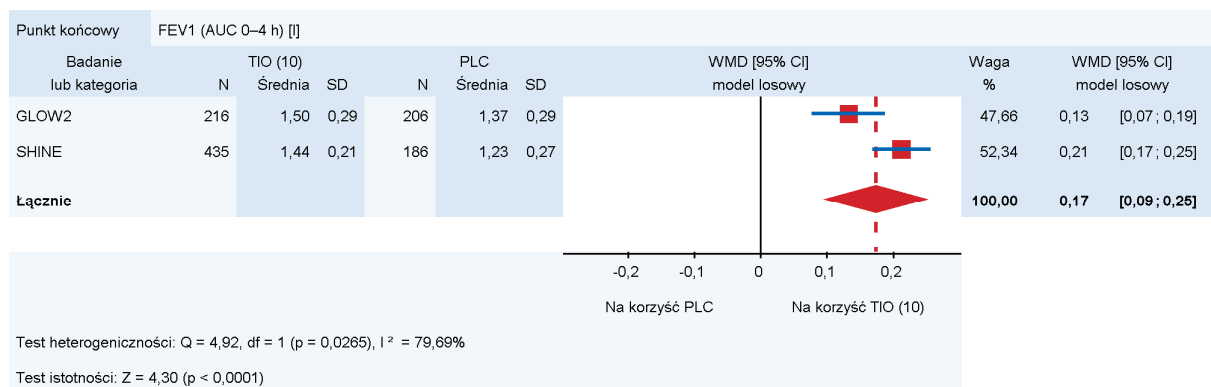
Test istotności: $Z = 6,03$ ($p < 0,0001$)

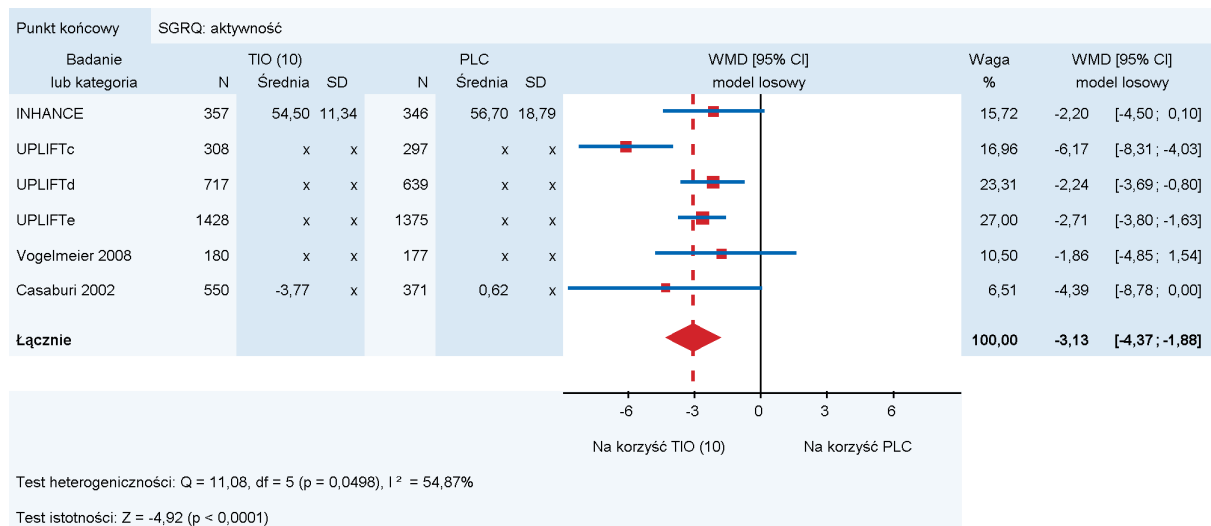
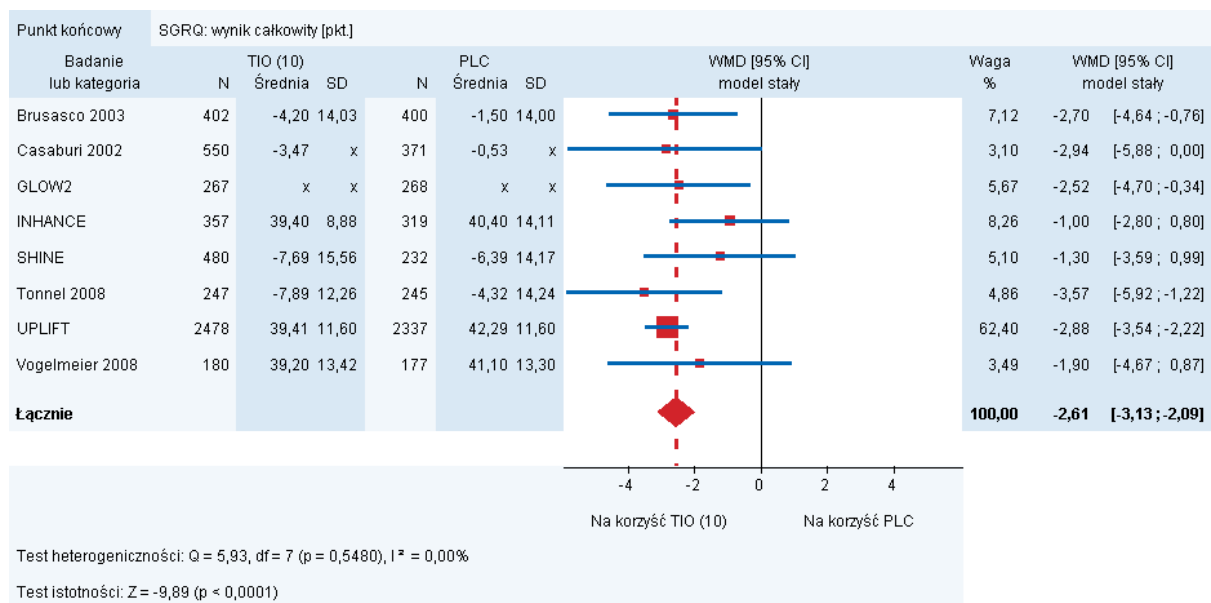
Punkt końcowy	PEF PM [l/min]						WMD [95% CI] model stały	Waga %	WMD [95% CI] model stały
	Badanie lub kategoria	N	TIO (10) Średnia	SD	N	PLC Średnia			
Casaburi 2002	507	237,00	x	332	214,00	x		7,36	23,00 [0,00; 46,00]
Donohue 2002	203	32,50	x	176	-5,70	x		7,52	38,20 [15,45; 60,95]
INHANCE	390	25,50	47,79	358	3,20	46,55		85,12	22,30 [15,54; 29,06]
Łącznie								100,00	23,55 [17,31; 29,79]



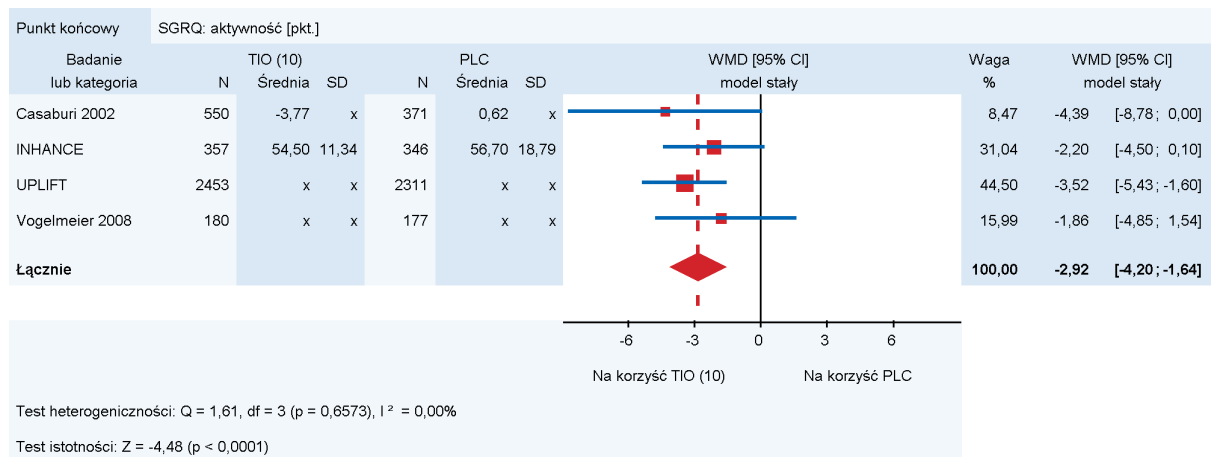
Test heterogeniczności: $Q = 1,73$, $df = 2$ ($p = 0,4219$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 7,40$ ($p < 0,0001$)

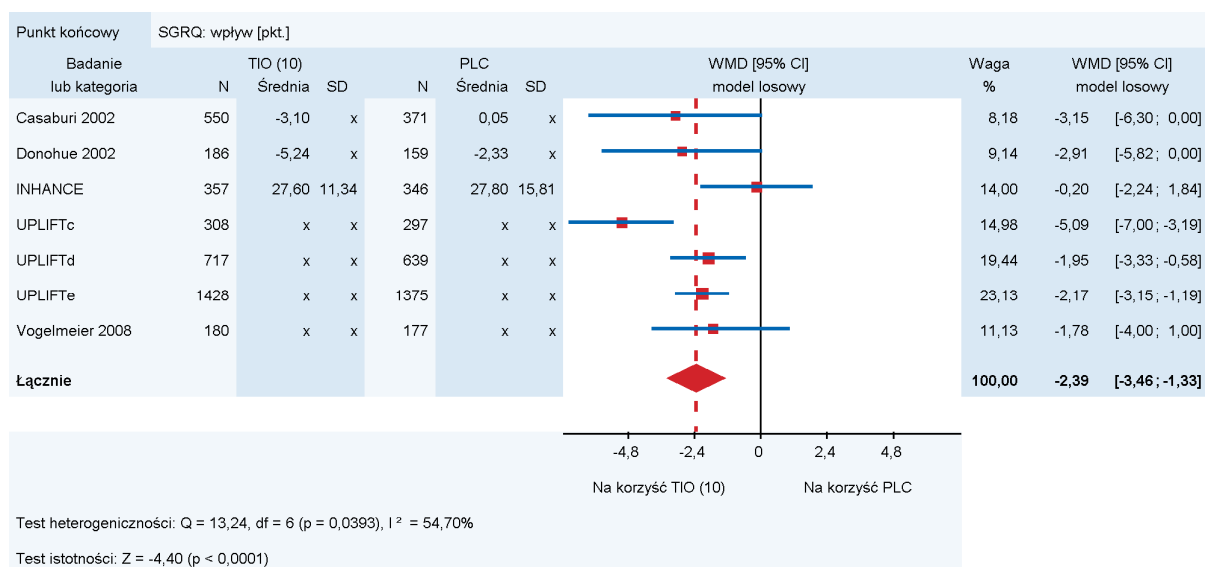
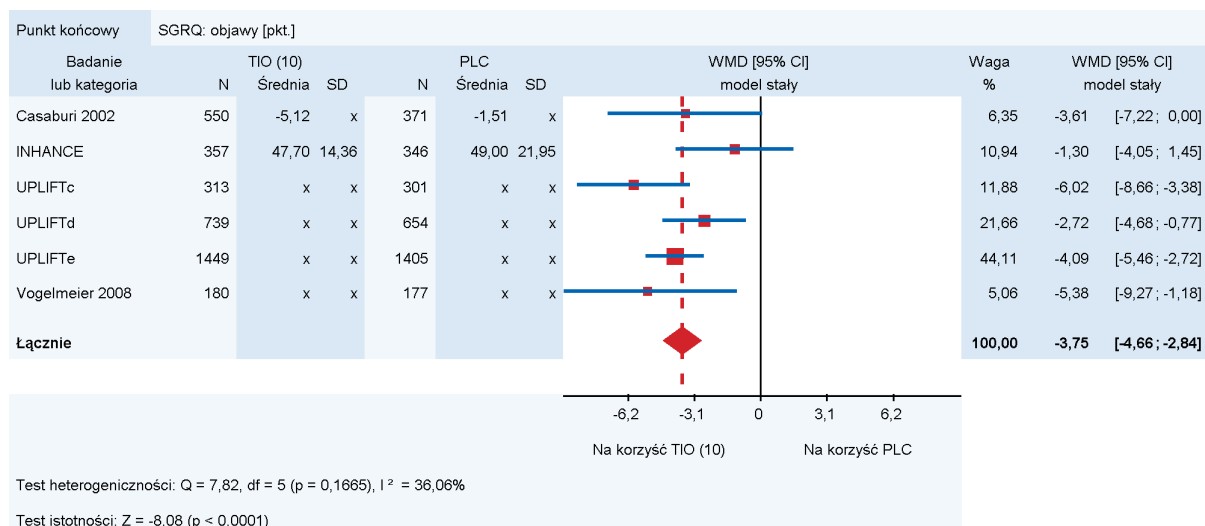




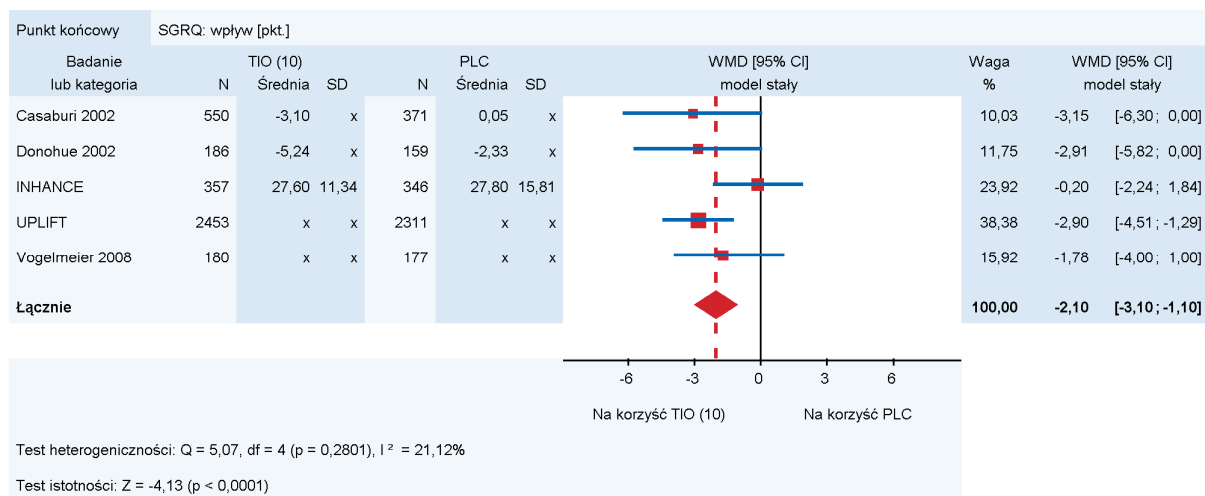
Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności są wyniki badania UPLIFT w podziale na podgrupy. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie łącznego wyniku MD dla podgrup badania UPLIFT.



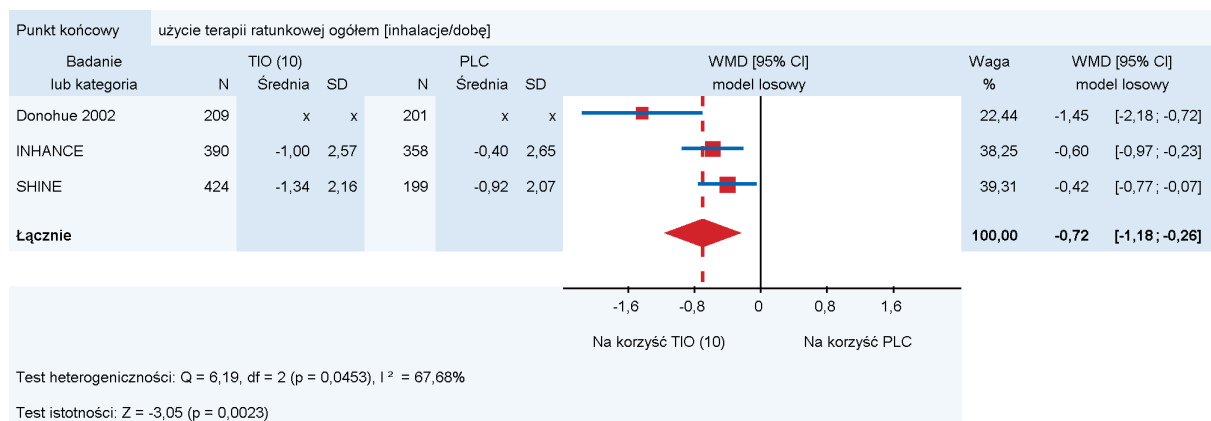
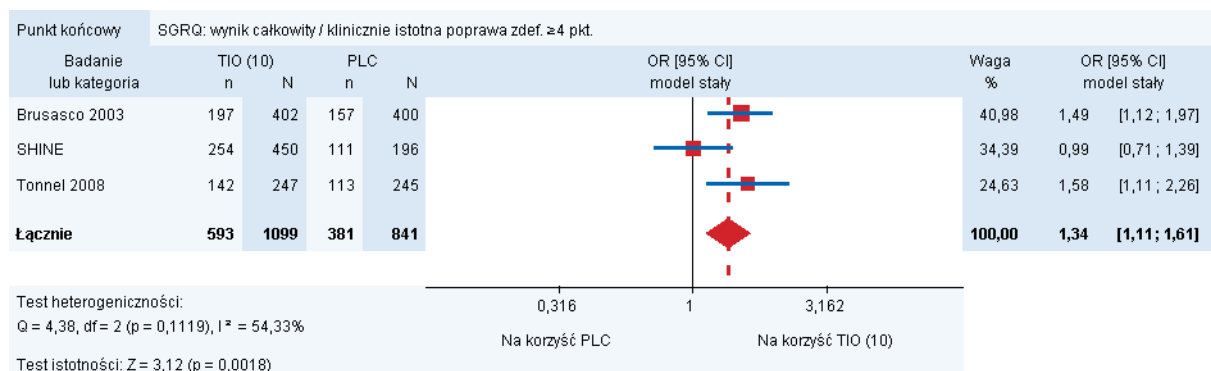
Wyniki analizy wrażliwości dla SGRQ: aktywność



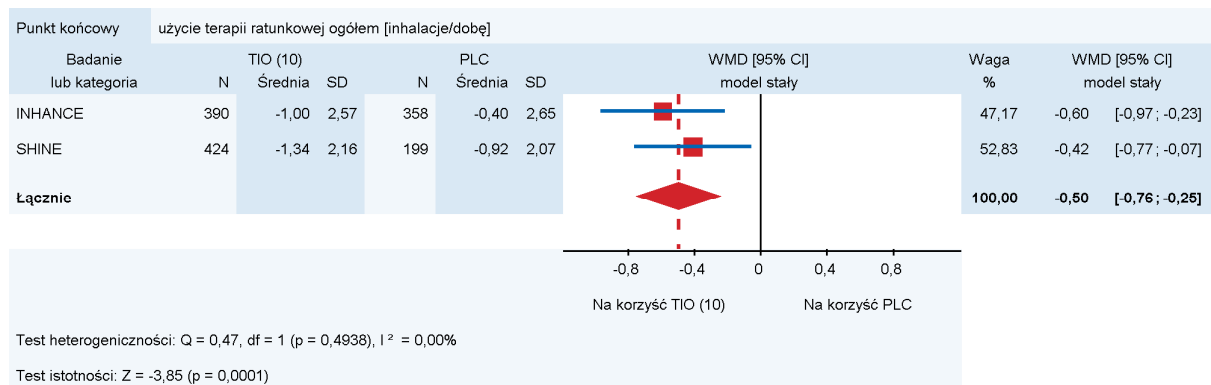
Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności są wyniki badania UPLIFT w podziale na podgrupy. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie łącznego wyniku MD dla podgrup badania UPLIFT.



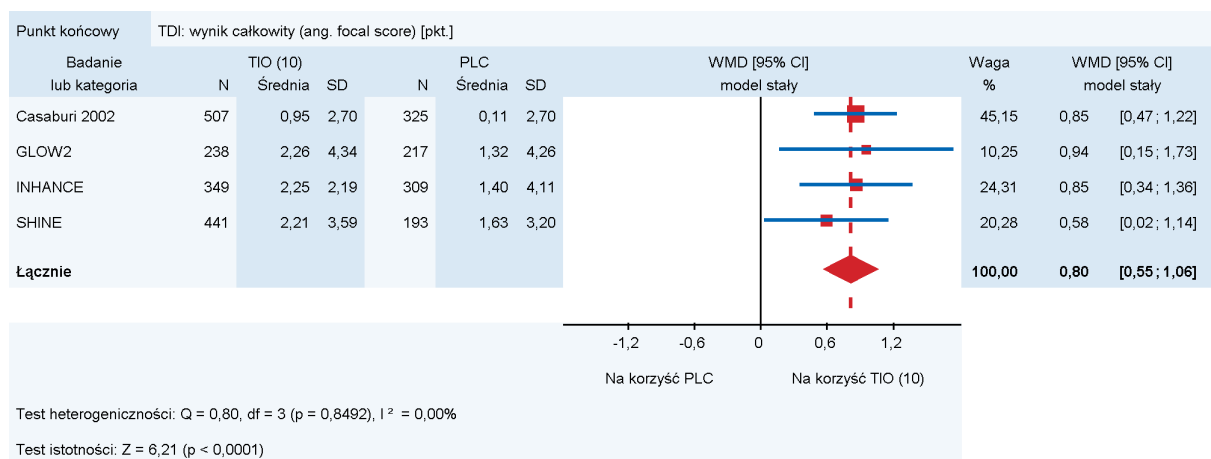
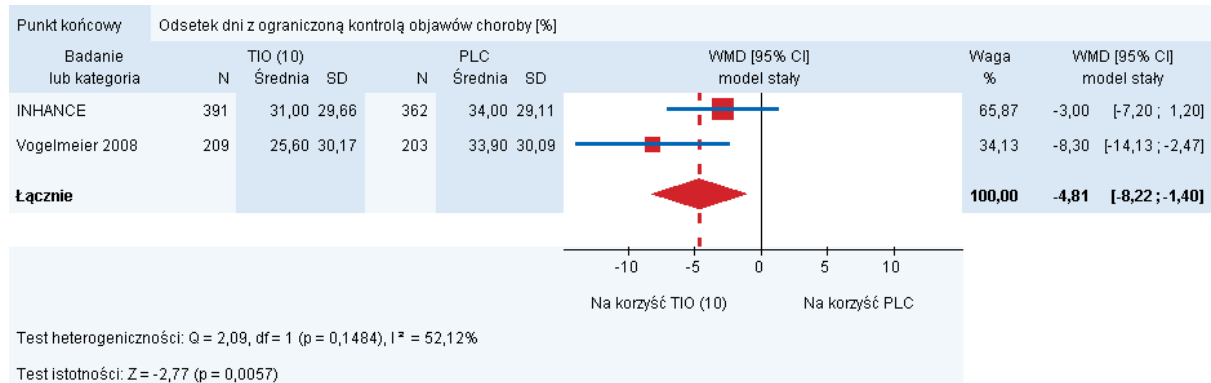
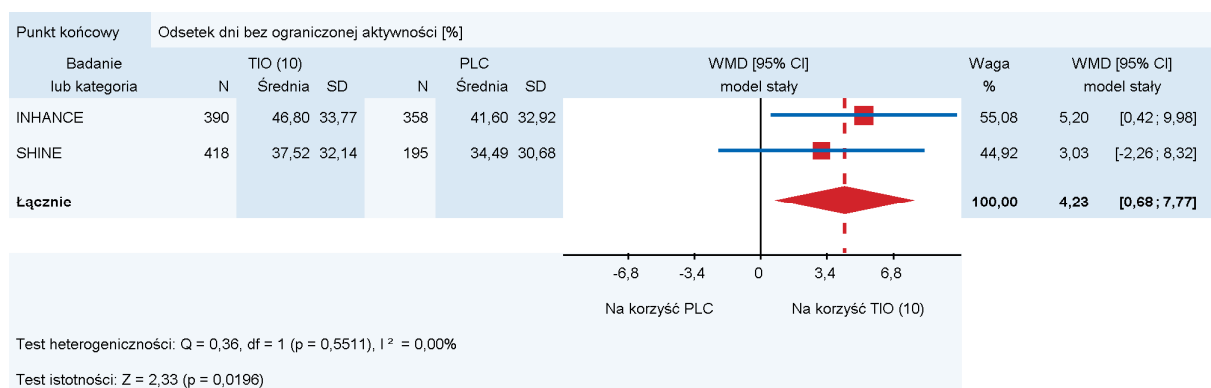
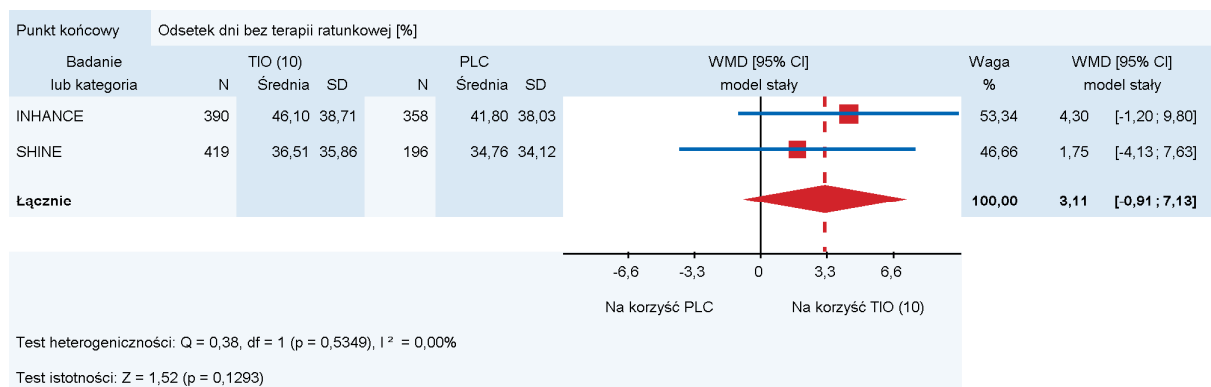
Wyniki analizy wrażliwości dla SGRQ: wpływ

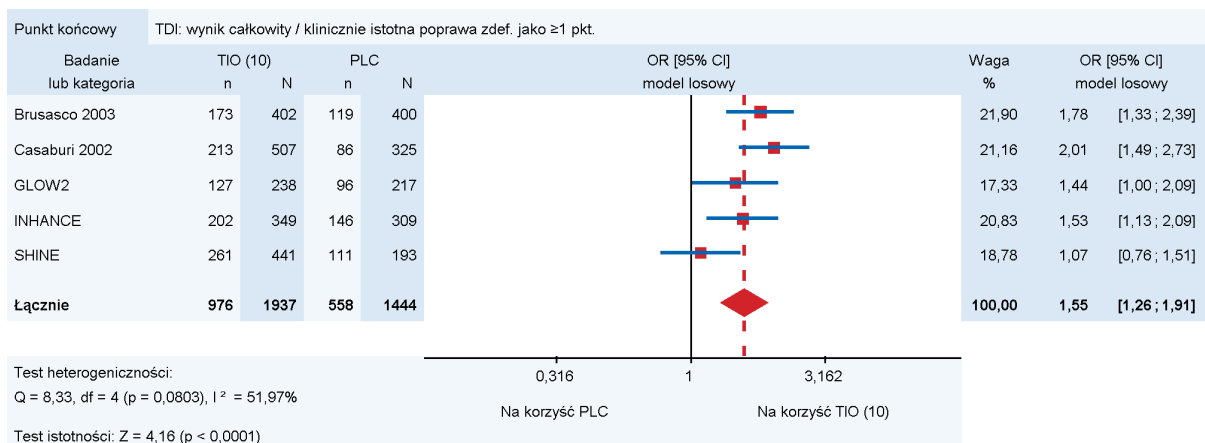
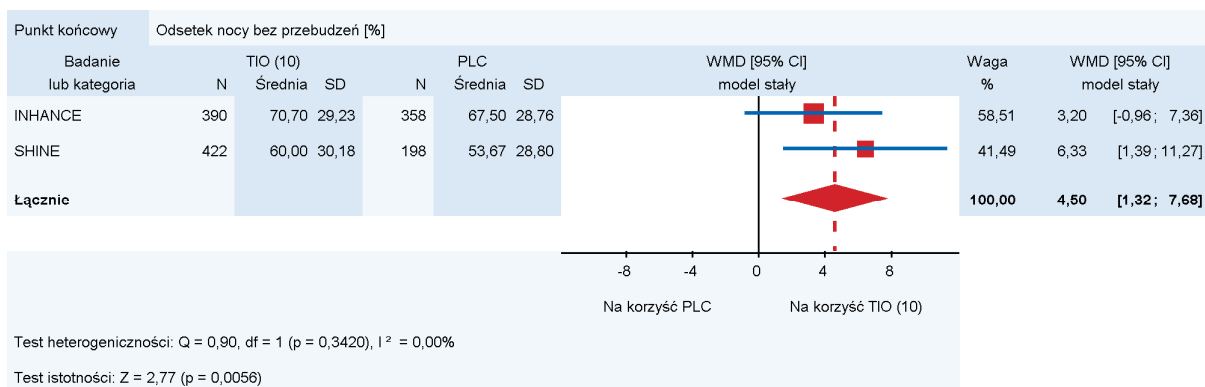
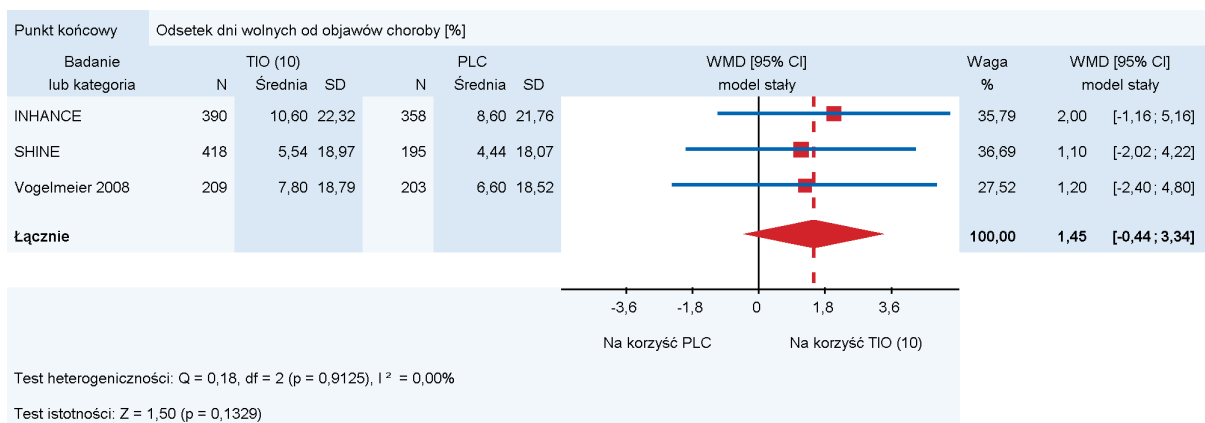


Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności są wyniki badania Donohue 2002. W pracy Donohue 2002 pacjenci cechowali się nieco większym poziomem obturacji oskrzeli, wyrażonej współczynnikiem FEV1/FVC, aniżeli pacjenci w pozostałych badaniach uwzględnionych w metaanalizie. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na wykluczeniu z metaanalizy pracy Donohue 2002.

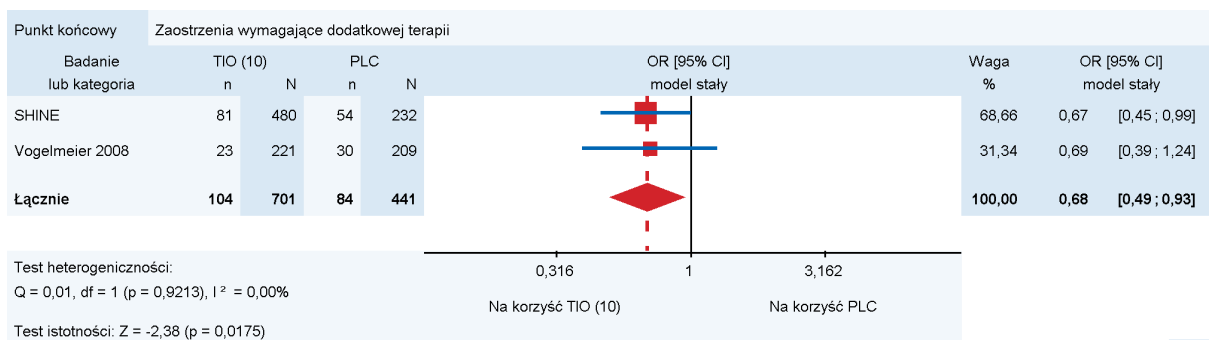
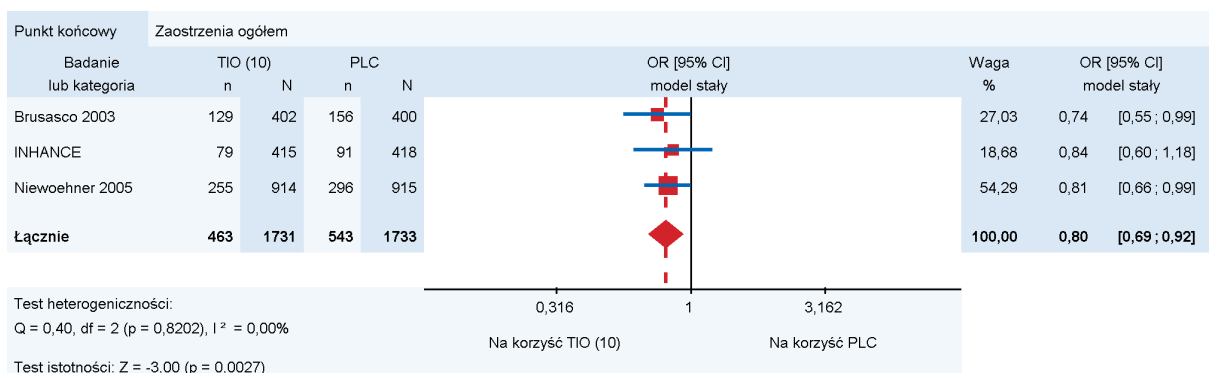
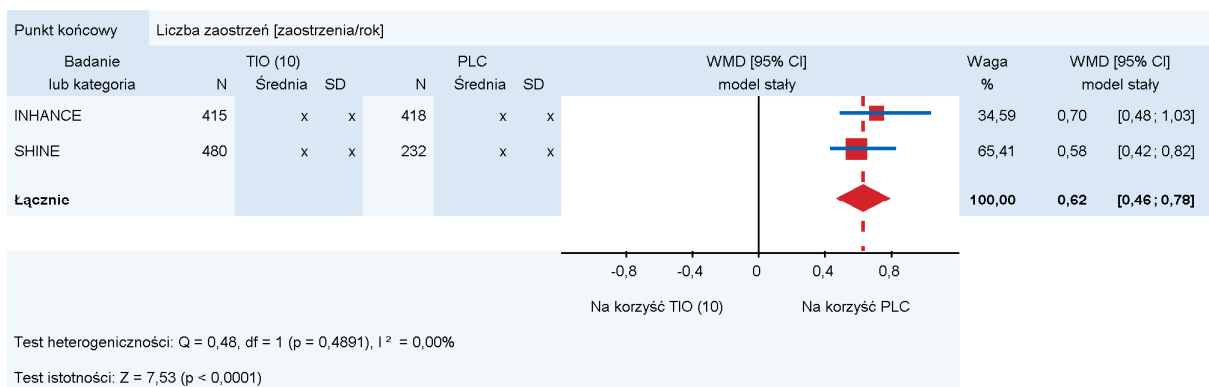
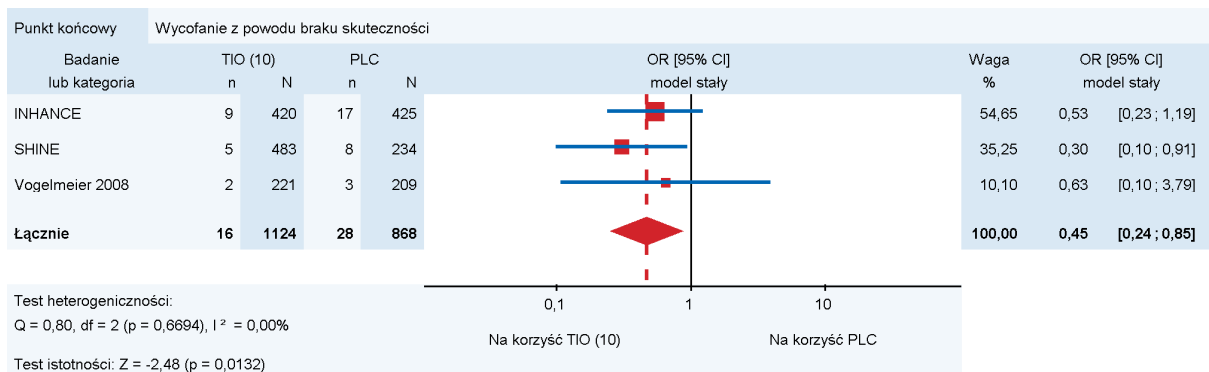


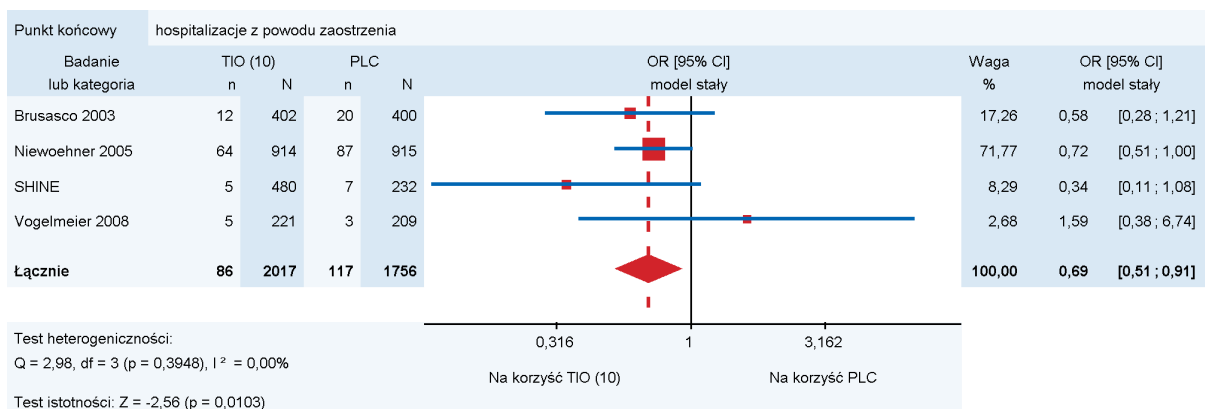
Wynik analizy wrażliwości dla punktu końcowego użycie terapii ratunkowej.





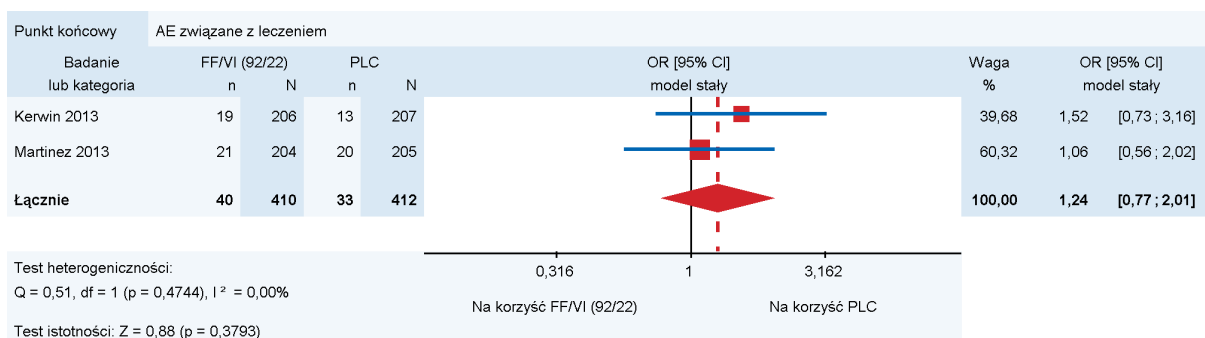
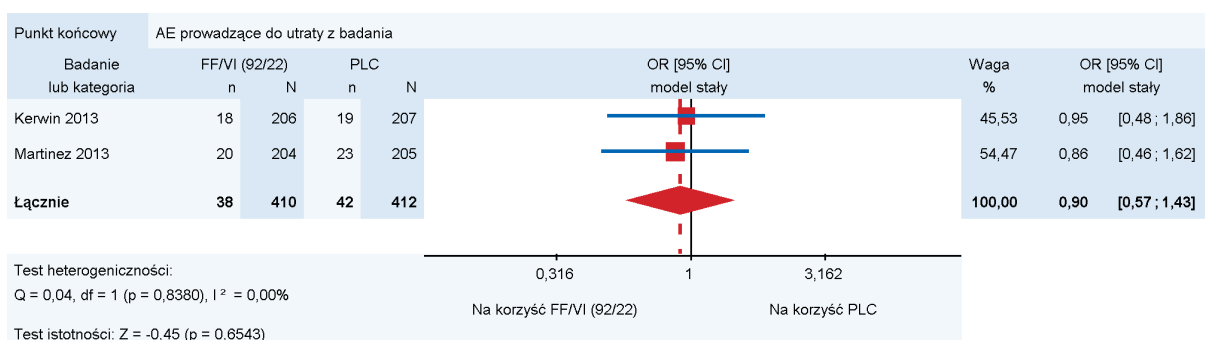
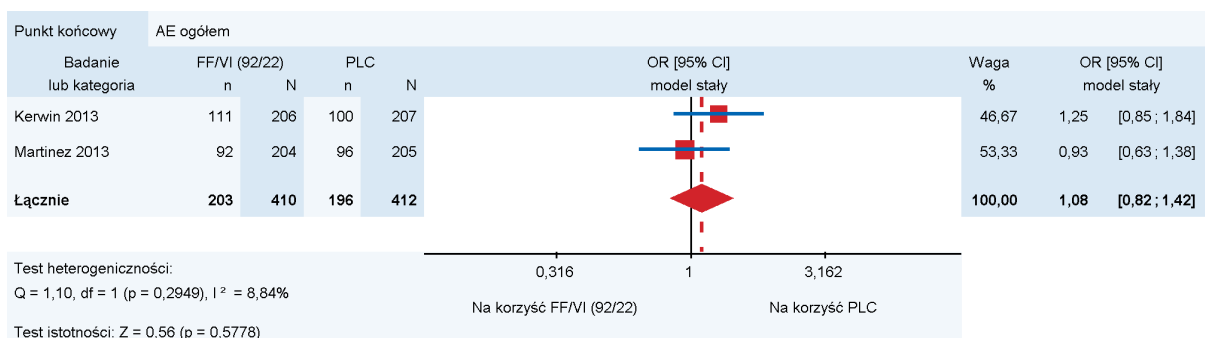
Wynik heterogeniczny. Nie zidentyfikowano źródła heterogeniczności.

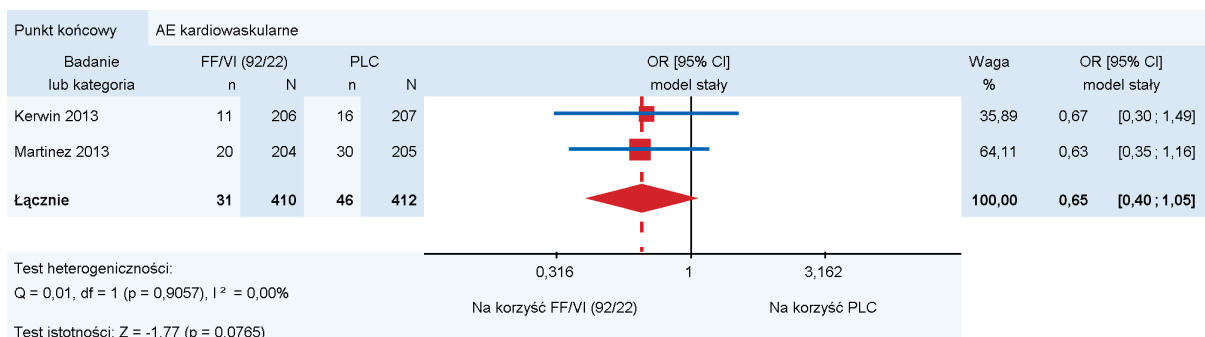
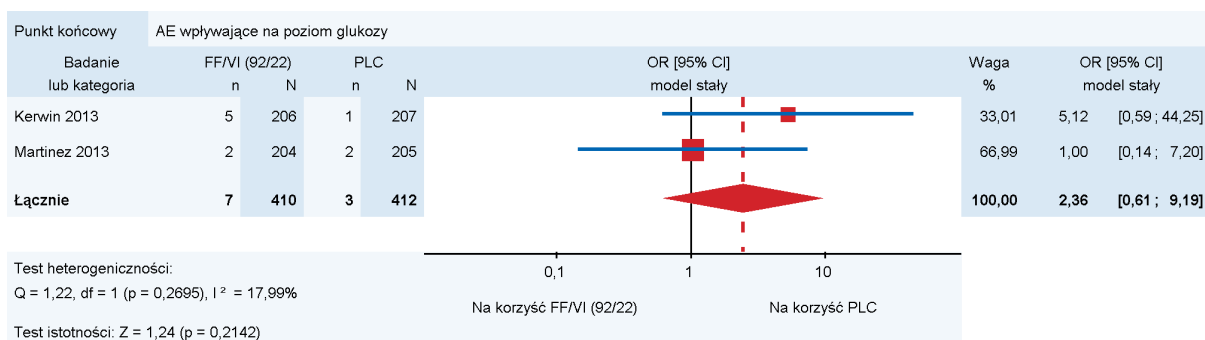
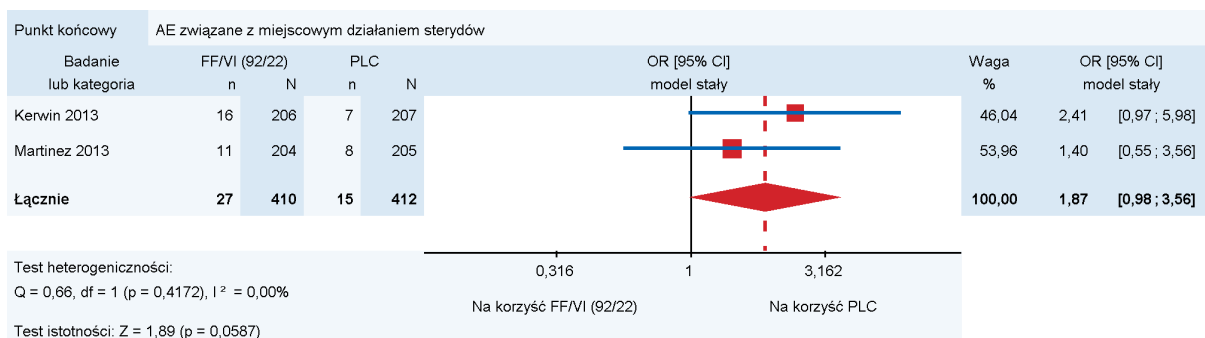
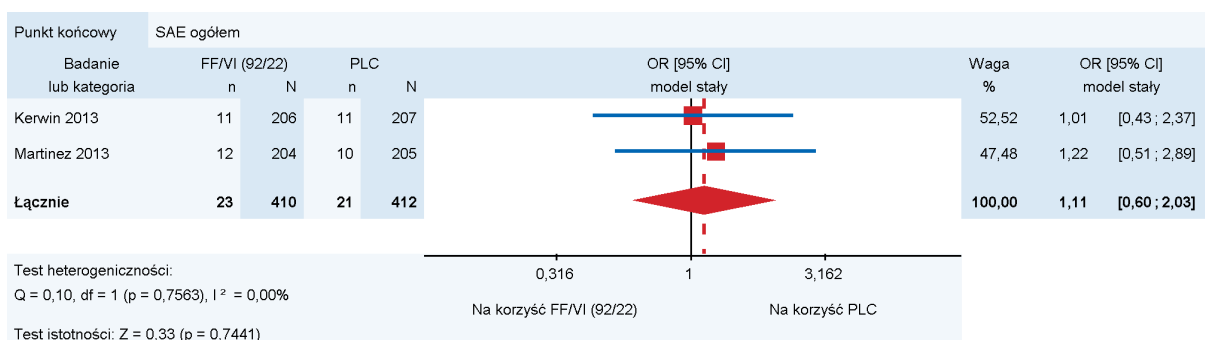


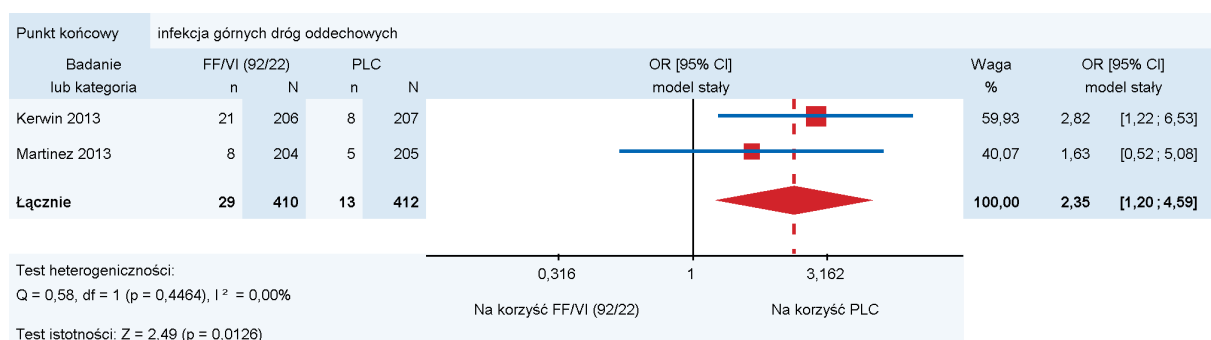
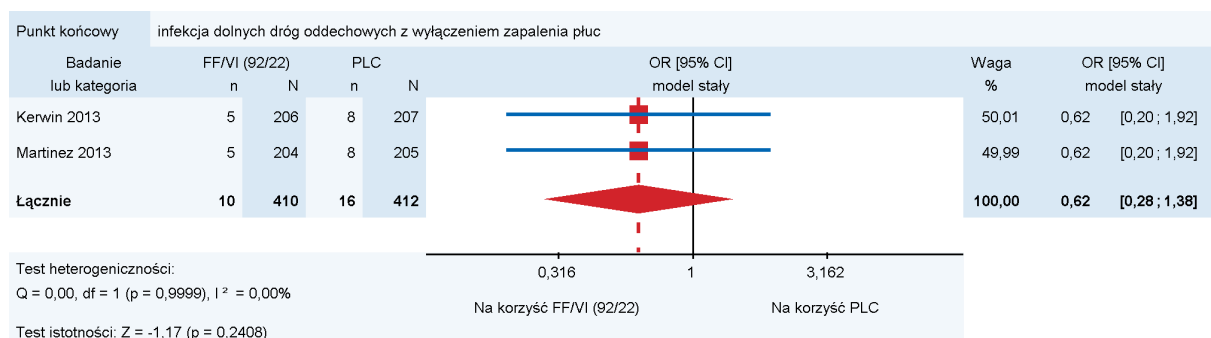
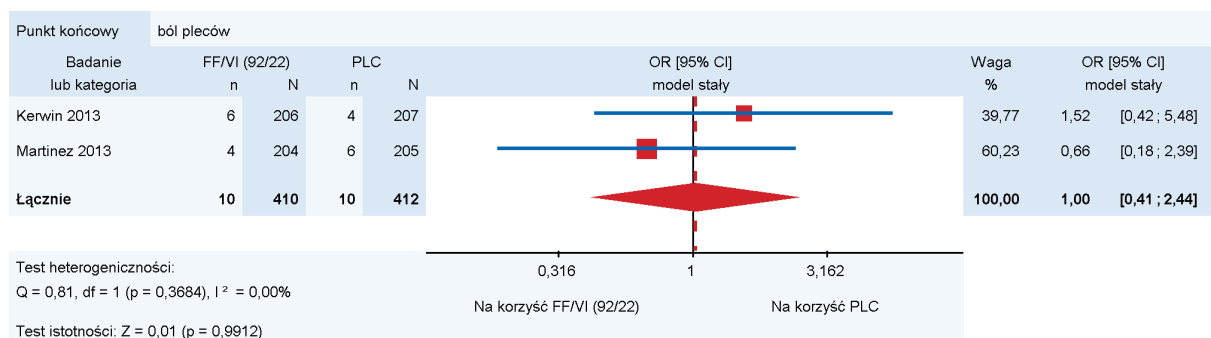
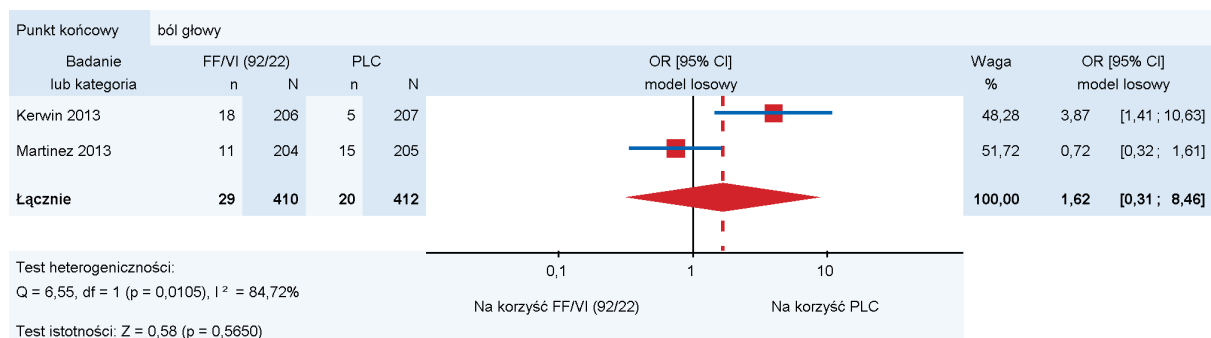


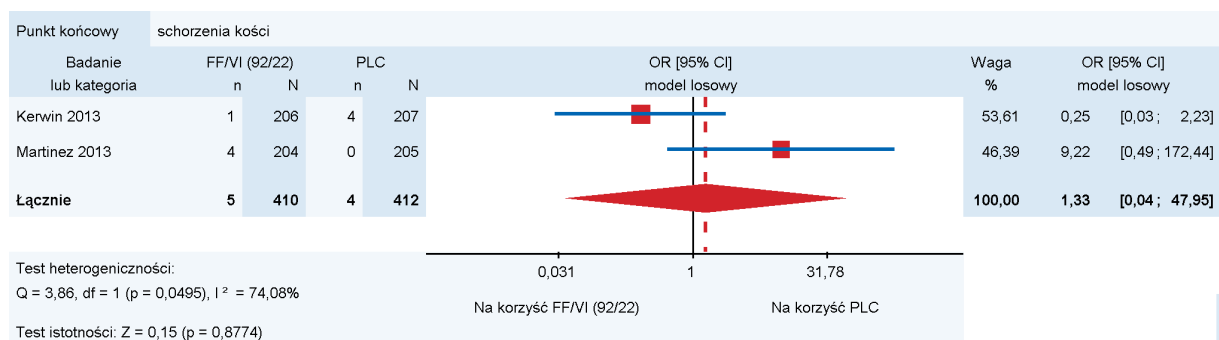
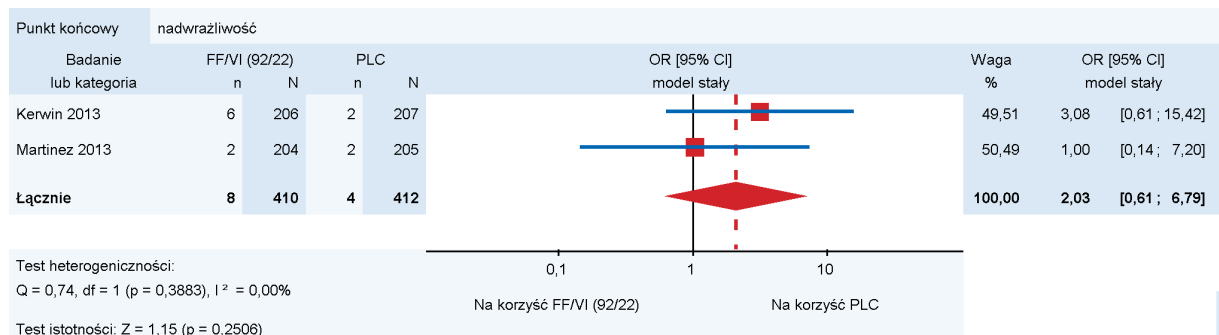
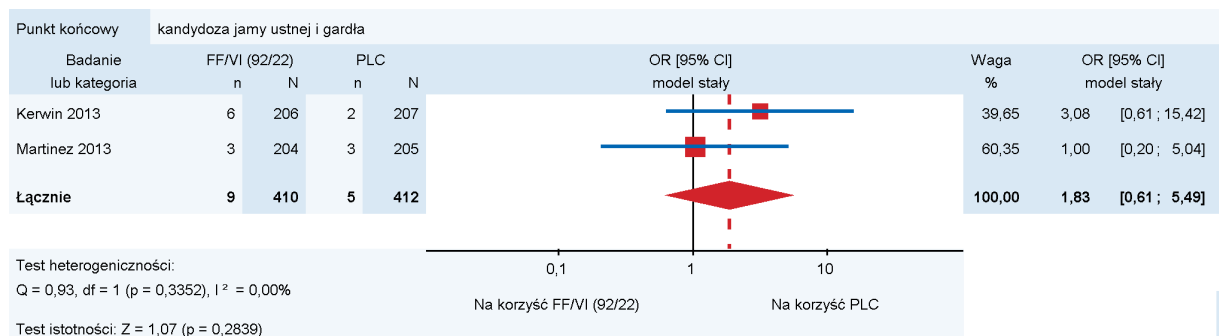
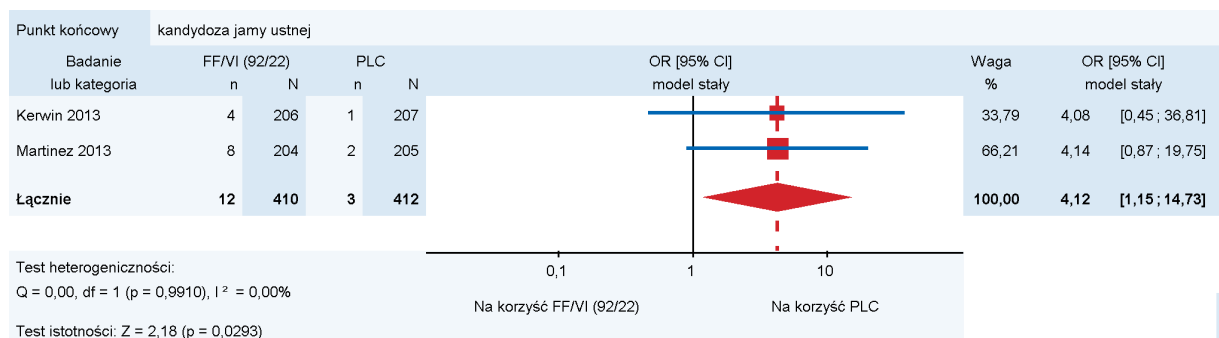
Bezpieczeństwo

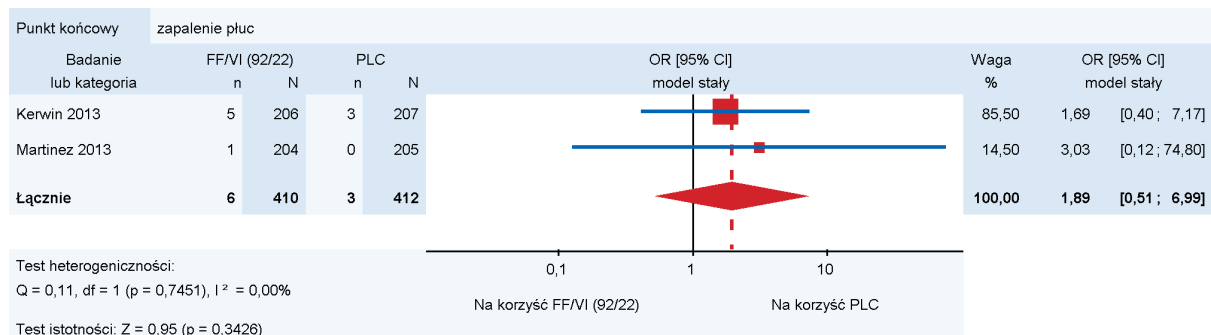
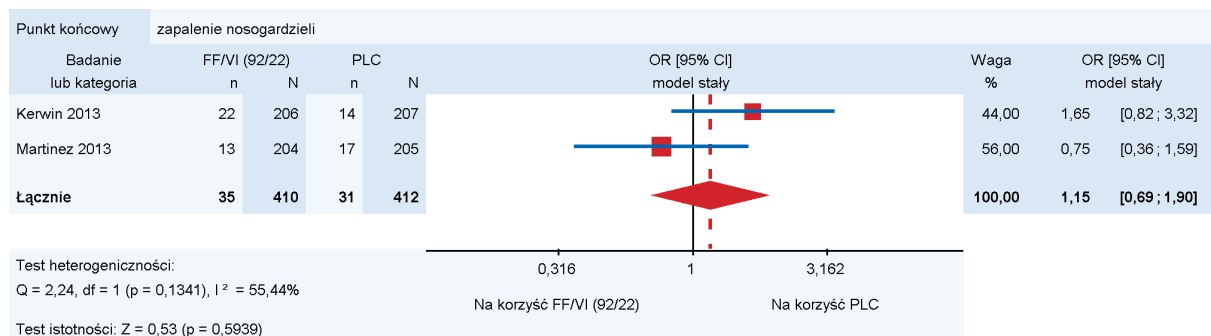
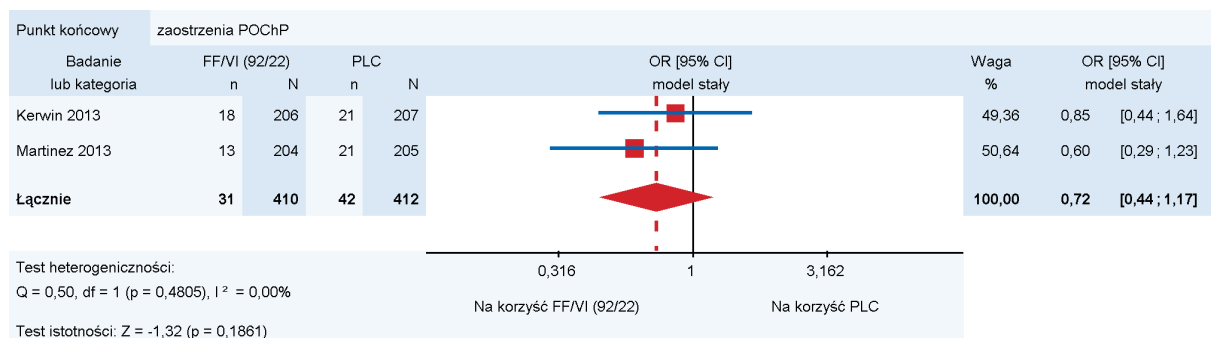
FF/VI (92/22) vs PLC



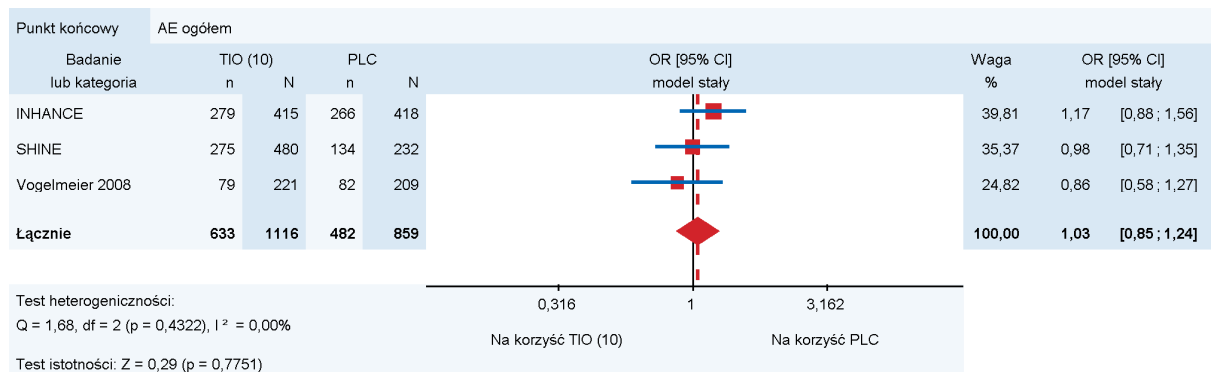


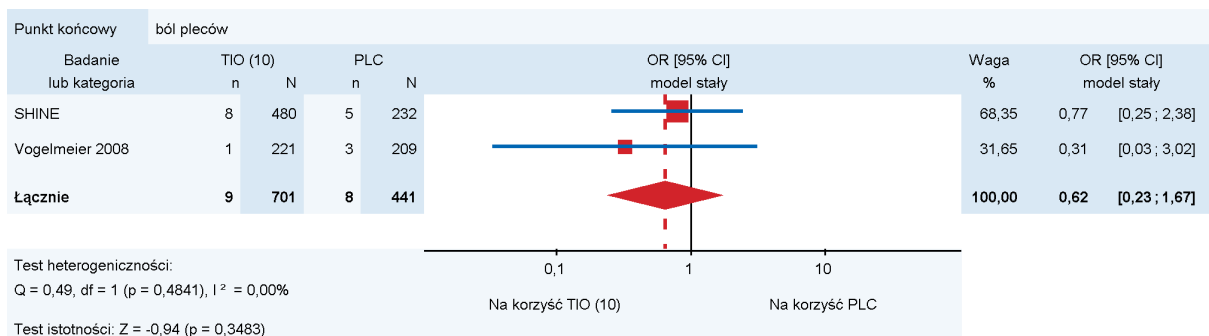
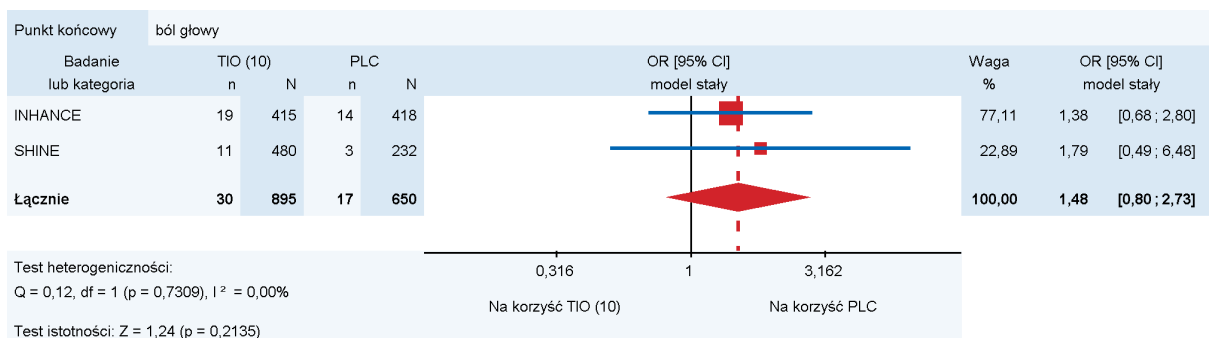
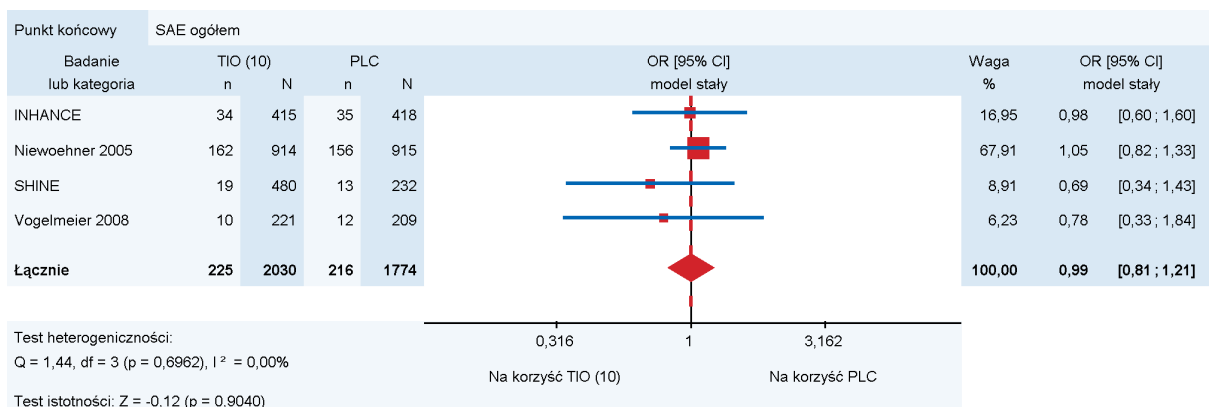
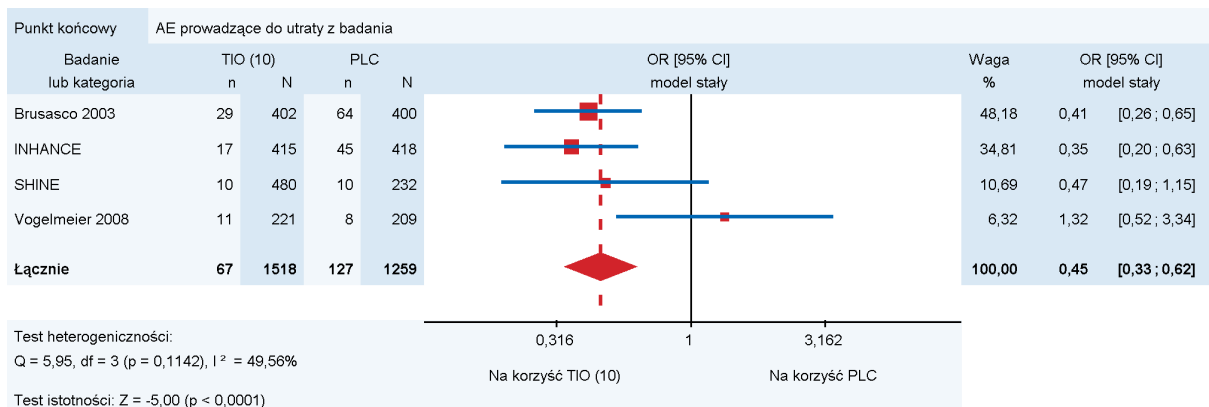


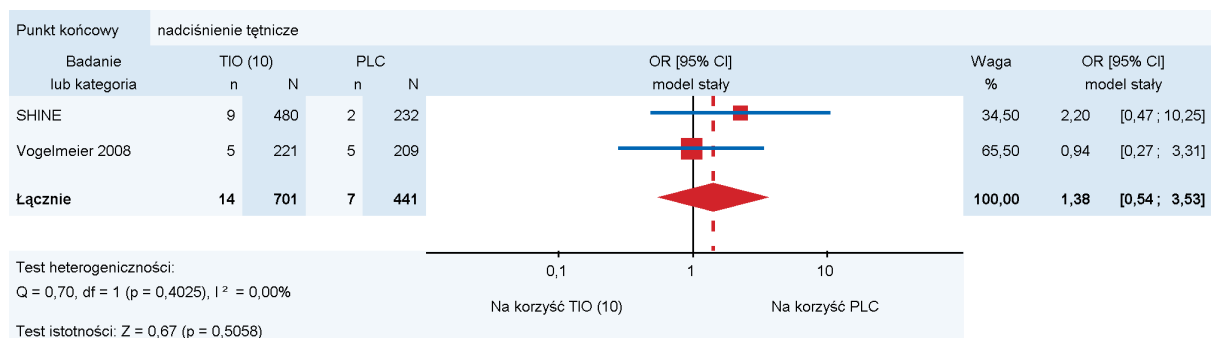
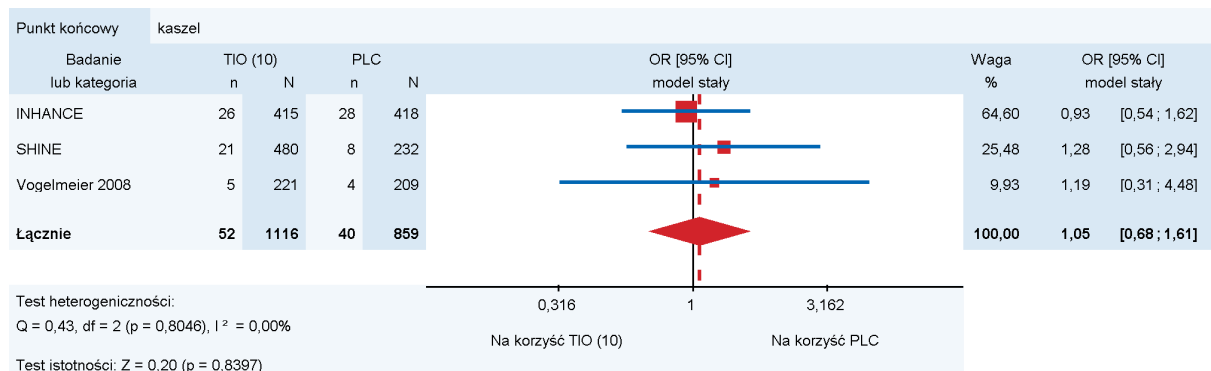
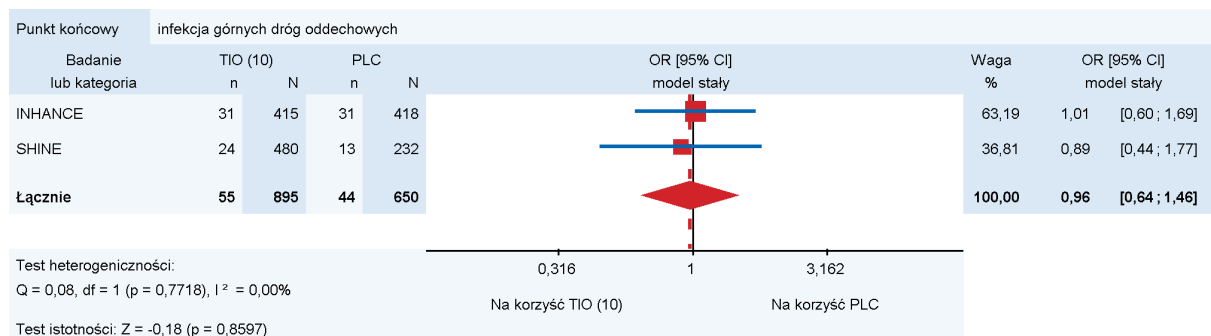
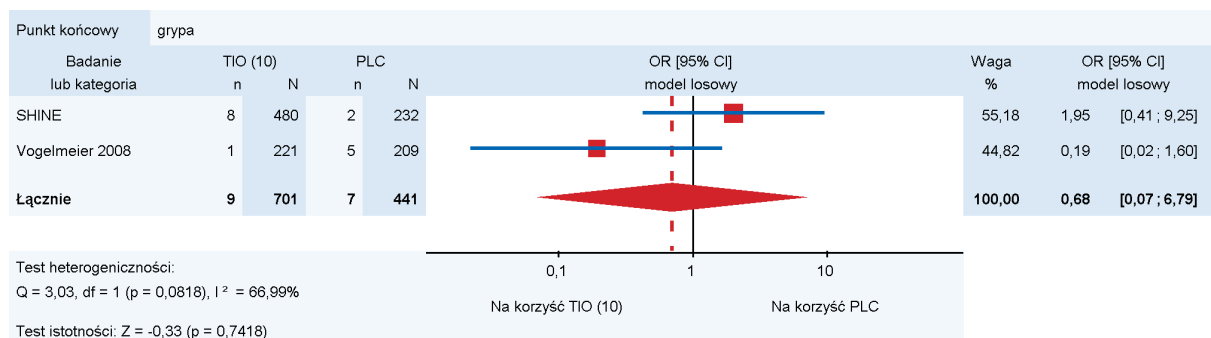


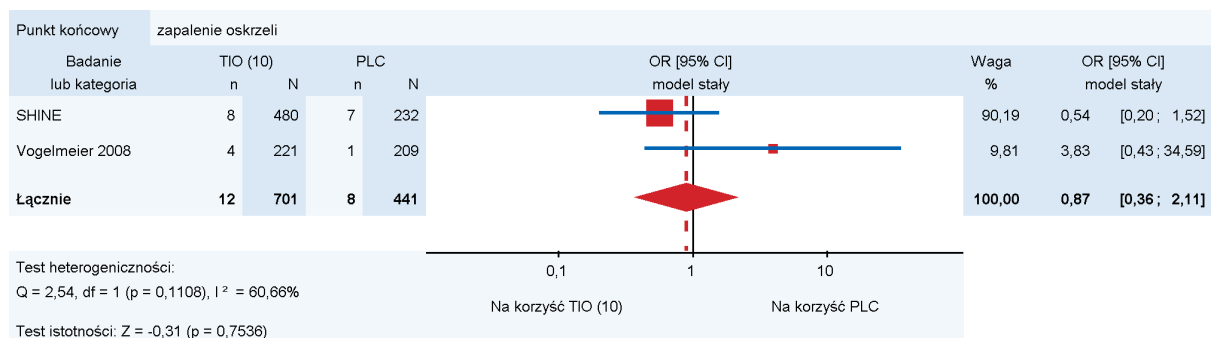
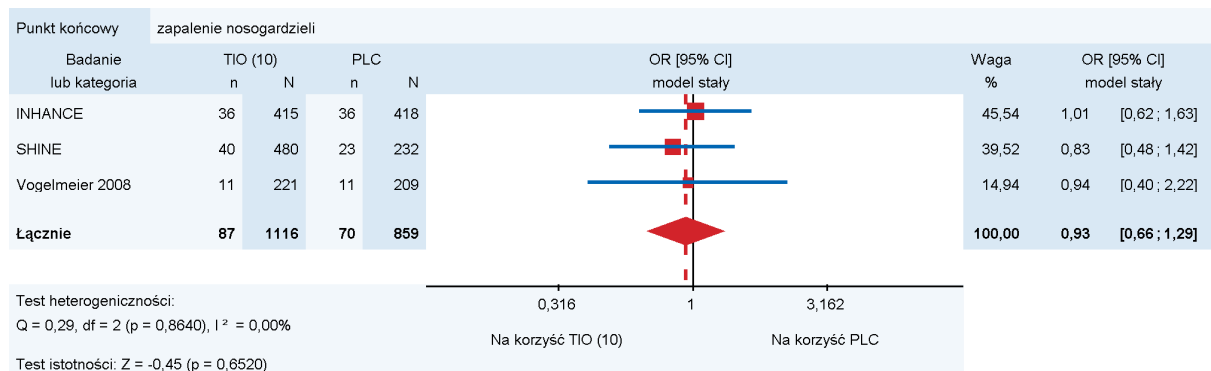
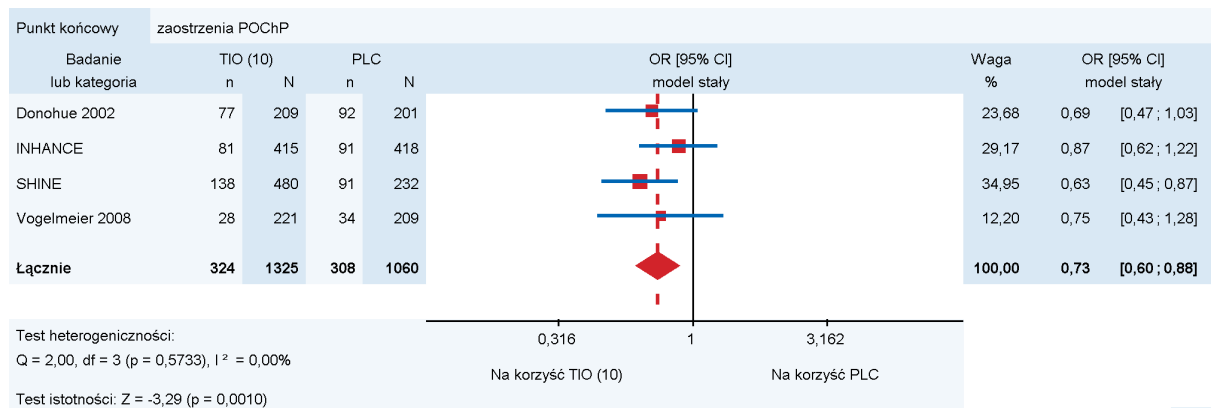
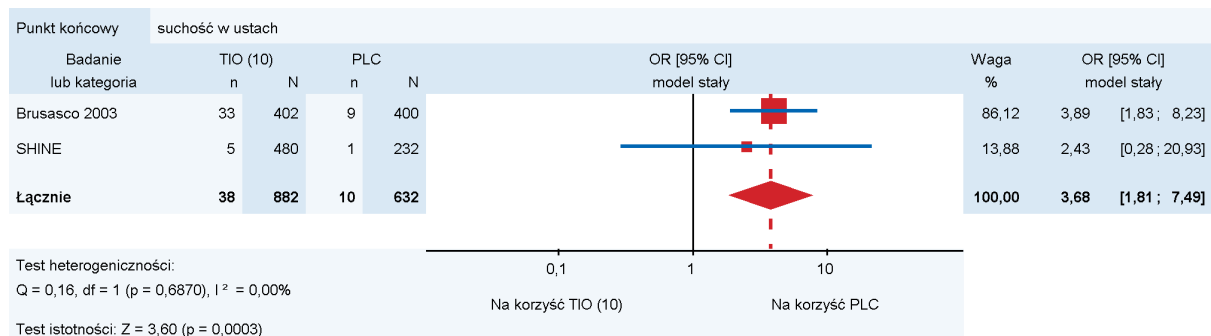


TIO (10) vs PLC









7. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW

7.1. Definicje

7.1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Tabela 79.

Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność płuc		
s-FEV1 (0–24 h)	Agusti 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30, 60 min i 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 12 tygodniach terapii. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z dwóch pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 12 tyg. oraz średniej wartości początkowej.
	HZC115805	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30, i 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 12 tygodniach terapii. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z dwóch pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 12 tyg. oraz średniej wartości początkowej.
t-FEV1	Agusti 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako pomiar FEV1 w 24h po 12 tyg. terapii. Wartość początkowa zdefiniowano jako dwa pomiary wykonane 30 i 5 min przed podaniem leku. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych po 12 tygodniach oraz wartości początkowej.
	HZC115805	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako pomiar FEV1 w 24h po 12 tyg. terapii. Wartość początkowa zdefiniowano jako dwa pomiary wykonane 30 i 5 min przed podaniem leku. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych po 12 tygodniach oraz wartości początkowej.
Czas do wystąpienia efektu	Agusti 2013	Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego w dniu 1. został zdefiniowany jako czas do wzrostu o ≥ 100 ml od początkowych wartości FEV1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego został oszacowany w trakcie 0–4 h (5, 15, 30, 60, 120, 240 min po podaniu leku).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
bronchodilatoryjnego	HZC115805	Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego w dniu 1. został zdefiniowany jako czas do wzrostu o ≥ 100 ml od początkowych wartości FEV1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego został oszacowany w trakcie 0–4 h (5, 15, 30, 60, 120, 240 min po podaniu leku).
Bezpieczeństwo		
aPWV	HZC115247	PWV zdefiniowano jako prędkość przemieszczania się impulsu ciśnienia wzdłuż segmentu tętnicy, która może być otrzymana dla każdego segmentu tętnicy dostępnej w badaniu palpacyjnym. aPWV mierzono za pomocą tonometrów przezskórnych umieszczonych u podstaw tętnicy wspólnej szyjnej oraz na tętnicy udowej. aPWV wzrasta wraz ze sztywnością naczyń krwionośnych i jest opisana wzorem MoensCKorteweg: $PWV = \frac{Eh}{2pR}$, gdzie E oznacza moduł Younga ściany tętnicy, h jest grubość ścianki, R jest promieniem tętnicy na koniec rozkurczu i p oznacza gęstość krwi. Zmiana względem wartości wyjściowej została obliczona jako różnica wartości w 12. tyg. oraz wartości wyjściowej.

Tabela 80.

Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność płuc		
s-FEV1 (0–4 h)	Kerwin 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjnego pomiaru FEV1 dokonywano za pomocą urządzenia elektronicznego na początku badania oraz w 2., 8., 12. i 24. tyg. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie pomiarów uzyskanych pomiędzy 0 a 4 h po podaniu leku z uwzględnieniem pomiarów przed podaniem leku (dzień 1.: 30 min i 5 min przed podaniem leku; w trakcie kolejnych wizyt: 23 i 24 h po podaniu ostatniej dawki leku) oraz pomiarów po podaniu leku (5, 15, and 30 min and 1, 2, and 4 h). Wartość początkowa FEV1 to wartość uzyskana na podstawie 2 pomiarów wykonanych 30 i 5 min przed podaniem leku w 1. dniu. Zmianę wartości FEV1 względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej ważonej FEV1 z danej wizyty oraz wartości wyjściowej.
	Martinez 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pomiaru najniższej wartości FEV1 dokonywano za pomocą urządzenia elektronicznego w dniu 2., 7., 14., 28., 56., 84., 112., 140., 168., oraz 169. Wartość początkowa to średnia pomiarów FEV1 dokonana 30 oraz 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Minimalna wartość FEV1 to średnia wartości FEV1 uzyskana 23 i 24 h po podaniu wcześniejszej porannej dawki leku. Zmiana względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych podczas danej wizyty oraz wartości początkowej.
t-FEV1 (Minimalny FEV1)	Brusasco 2003	Wartość minimalną FEV1 zdefiniowano jako średnią z dwóch pomiarów wykonanych bezpośrednio przed podaniem leku w trakcie kolejnych wizyt, tj. 23–24h po podaniu TIO lub 11–12h po podaniu SAL.
	SHINE	Spirometrię przeprowadzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią z wartości uzyskanych 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku.
	GLOW2	FEV1 mierzono za pomocą spirometrii przeprowadzonej zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią pomiarów wykonanych 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Niewoehner 2005	Pomiaru minimalnej wartości FEV1 dokonywano 24 h po podaniu poprzedniej dawki leku w 90. i 180. dniu.
	INHANCE	Pomiaru FEV1 dokonywano zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią pomiarów wykonanych 23h 10 min i 23h 45 min po podaniu leku.
	UPLIFT	FEV1 mierzono przed podaniem leku.
	Kerwin 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Wartość początkowa FEV1 została zdefiniowana jako średnia pomiarów wykonanych w czasie 30 min oraz bezpośrednio przed podaniem leku w dniu 1. W przypadku braku jednego z wymienionych pomiarów wartość początkową zdefiniowano jako pojedynczy wynik FEV1 przed podaniem leku w dniu 1. Szczytowa wartość FEV1 (0–4 h) to maksymalna wartość FEV1 po podaniu leku odnotowana w trakcie pomiarów dokonywanych w 5, 15, 30 min, 1, 2, 4 h po podaniu leku w dniu 1. Zmiana szczytowego poziomu FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica wyniku uzyskanego w czasie 0–4 h oraz wyniku początkowego.
	Martinez 2013	
p-FEV1 (1d) (Maksymalny FEV1)	Brusasco 2003	Testy spirometryczne przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia w czasie wizyty randomizacyjnej 60 i 10 minut przed aplikacją dawki leku oraz 30, 60, 120 i 180 minut po podaniu leku. Testy powtórzone w tych samych przedziałach czasowych po 2, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia. Jedno z dwóch badań opisywanych przez publikację Brusasco 2003 prezentuje testy spirometryczne przeprowadzane w czasie do 12 godzin po porannej dawce leku w wyżej wymienionych dniach. Za wartość początkową przyjęto średnią z dwóch wartości FEV1 przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
	Casaburi 2002	Testy spirometryczne przeprowadzono dnia 1, oraz w 1, 7, 13, 25, 37 i 49 tygodniu terapii. W dniu, w którym dokonywano pomiaru FEV1, wartość parametru mierzono 1 h przed podaniem leku oraz 30, 60, 120 i 180 min po podaniu leku. Pomiaru FEV1 dokonywano w 3 powtórzeniach, z których jedynie najwyższa uzyskana wartość była dalej analizowana.
	Vogelmeier 2008	Pomiaru FEV1 dokonywano 5 min, 2, 3 h po podaniu pierwszej dawki leku oraz po 12, 24 tygodniach leczenia.
PEF AM/PM	Kerwin 2013	Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta.
	Martinez 2013	
	Casaburi 2002	
	Donohue 2002	
	INHANCE	
Czas do efektu bronchodilatoryjnego	Kerwin 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Wartość początkowa FEV1 została zdefiniowana jako średnia pomiarów wykonanych w czasie 30 min oraz bezpośrednio przed podaniem leku w dniu 1. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego w dniu 1. zdefiniowano jako wzrost wartości FEV1 względem wartości początkowych o 100 ml. Czas do uzyskania wzrostu o 100 ml względem wartości początkowych oszacowano z wykorzystaniem następujących punktów czasowych: 5, 15, 30 min oraz 1, 2, 4 h. Dla pacjentów z przynajmniej jednym pomiarem FEV1 po podaniu leku w dniu 1, u których nie wystąpił wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości początkowych w żadnym z zaplanowanych punktów czasowych, uwzględniano wynik po 4 h.
	Martinez 2013	
Efekt bronchodilatoryjny	Casaburi 2002	Wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml / ≥ 200 ml względem wartości początkowych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	SHINE	
FEV1 (AUC 0–3 h)	Brusasco 2003	Testy spirometryczne przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia w czasie wizyty randomizacyjnej 60 i 10 min przed podaniem leku oraz 30, 60, 120 i 180 min po podaniu leku. Testy powtórzono w tych samych przedziałach czasowych po 2, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia.
FEV1 (AUC 0–4 h)	GLOW2	0–4h AUC (pole powierzchni pod krzywą) dla FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 3 i 4h po aplikacji leku. Wartość standaryzowaną pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyznaczona metodą trapezoidalną.
	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, i 4h po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
FEV1 (AUC 0–12 h)	Donohue 2002	Pomiary spirometryczne przeprowadzono 60 i 10 min przed podaniem leku w trakcie wizyty randomizacyjnej, a następnie 30, 60 min oraz 2, 3, 4, 6, 8, 10 i 12 h po podaniu leku. Parametr oszacowano, wyznaczając pole powierzchni pod krzywą.
	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12 h po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
FEV1 (AUC 0–24 h)	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12, 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
FEV1 1,5/ 2 h po podaniu leku	Niewoehner 2005	Parametr FEV1 mierzono 1,5 h po podaniu leku w dniu 0 oraz po 26 tygodniach terapii.
	SHINE	Parametr FEV1 mierzono 2 h po podaniu leku po 26 tygodniach terapii.
	Vogelmeier 2008	Parametr FEV1 mierzono 2 h po podaniu leku po 24 tygodniach terapii.
FEV1 po podaniu leku	UPLIFT	FEV1 mierzono po podaniu leku.
IC (przed / po podaniu leku)	GLOW2	Pomiaru spirometrycznego dokonywano 45 i 15 min przed podaniem leku oraz 5, 15, 30 min i 1, 2, 3, 4 h po podaniu leku. Pacjenci ćwiczyli wykonywanie pomiaru IC w trakcie skriningu aż do momentu, w którym uzyskiwano powtarzalne wyniki. Przed pomiarem IC pacjent wykonywał normalny, spokojny oddech, a następnie maksymalny wdech (podczas słownej zachęty). Pomiaru IC dokonywano najpierw przed innymi pomiarami spirometrycznymi i po około 3 min, przed przystąpieniem do pomiaru FEV1 i FVC.
	UPLIFT	Pomiaru IC dokonywano przed i po podaniu bronchodilatatora w trakcie pomiaru SVC z wykorzystaniem standardowej techniki spirometrycznej
Kontrola objawów choroby		
Kaszel, plwocina	Kerwin 2013	Oceny objawów choroby dokonano za pomocą skali 0–3 pkt, w której 0 oznacza brak objawów. Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta.
	Martinez 2013	
Duszność	Kerwin 2013	Oceny objawów choroby dokonano za pomocą skali 0–4 pkt, w której 0 oznacza brak objawów. Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta.
	Martinez 2013	
Użycie/zmiana terapii	Donohue 2002	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
ratunkowej	INHANCE	
	SHINE	Liczba aplikacji leku ratunkowego rano i wieczorem (w ciągu ostatnich 12 h) rejestrowana była w dzienniczku pacjenta przez 26 tygodni. Dla każdego pacjenta wyliczono średnią dzienną liczbę aplikacji, dzieląc całkowitą liczbę aplikacji przez liczbę dni. Dane dotyczące stosowania terapii ratunkowej zebrane w czasie 14-dniowego okresu <i>run-in</i> posłużyły do wyliczenia wartości początkowej. Ujemna zmiana względem poziomu początkowego oznacza poprawę.
Dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej /objawów choroby	Vogelmeier 2008	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
Odsetek dni bez terapii ratunkowej	INHANCE	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
	SHINE	Dzień bez terapii ratunkowej oszacowano na podstawie danych z dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent nie odnotował konieczności stosowania leków ratunkowych w ciągu ostatnich 12 h. Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni bez stosowania leków ratunkowych/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100.
Odsetek nocy bez przebudzeń	INHANCE	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
	SHINE	Dzień bez przebudzeń w czasie nocy oszacowano na podstawie danych z dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent nie przebudził się z powodu objawów COPD. Odsetek nocy wyliczono jako liczbę dni bez nocnych przebudzeń/całkowita liczba dni, w których zebrano możliwe do oceny dane X 100.
Odsetek dni bez objawów choroby	INHANCE	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
	SHINE	Dzień bez objawów dziennych oszacowano na podstawie dzienniczka pacjenta jako dzień, w którym pacjent zarejestrował brak kaszlu, brak świszczącego oddechu, brak plwociny i brak duszności w ciągu ostatnich 12 h (w przybliżeniu między 8.00 rano a 8.00 wieczorem). Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni bez objawów dziennych/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100.
	Vogelmeier 2008	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
Odsetek dni bez ograniczenia aktywności	SHINE	Pacjenci odpowiadali na pytanie „Czy w dniu dzisiejszym dolegliwości związane z układem oddechowym powstrzymały cię od wykonywania zwykłych czynności?” – odpowiedź „Nie” w dzienniku. Odsetek dni wyliczono jako liczbę dni, podczas których pacjent był w stanie podejmować codzienną aktywność/całkowita liczba dni, w których otrzymano wynik możliwy do oceny X 100.
	INHANCE	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
Odsetek dni określanych jako „bad days” związanych z POChP	Vogelmeier 2008	Określenie „bad days” oznacza dni, kiedy odnotowano przynajmniej dwa objawy ocenione na 2 lub więcej punktów (zadyszka, kaszel, świszczący oddech, ilość plwociny, kolor plwociny) gdzie każdy z parametrów jest oceniany w skali 0–3.
Odsetek dni ze słabą kontrolą objawów POChP	INHANCE	W POChP „dzień ze słabą kontrolą” (<i>day of poor control</i>) zdefiniowano jako dzień, w którym w dzienniku pacjenta odnotowano wynik ≥ 2 (umiarkowany lub ciężki) dla co najmniej dwóch z pięciu objawów (kaszel, świszczący oddech, wytwarzanie plwociny, kolor plwociny, zadyszka). Punktacja dla każdego z objawów mieści się w zakresie 0–3; wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu.
Zaostrzenia	Brusasco 2003	Zaostrzenia zdefiniowano jako złożone objawy oddechowe (pojawienie się lub intensyfikacja przynajmniej jednego z następujących objawów:

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		kaszel, plwociny, duszność, świszczący oddech, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej), trwające przynajmniej 3 dni i zwykle wymagające interwencji terapeutycznej.
	INHANCE	Zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie 1 lub więcej objawów oddechowych (duszność, kaszel, ropienie lub zwiększenie objętości plwociny lub świszczący oddech) przez co najmniej 3 kolejne dni oraz wymagający intensyfikacji leczenia (np. sterydoterapii, antybiotykoterapii lub tlenoterapii) i/lub hospitalizacji bądź wizyty na oddziale ratunkowym).
	Niewoehner 2005	Zaostrzenie zdefiniowano jako zespół zaburzeń oddechowych (nasilenie lub pojawienie się nowych objawów), w którym występuje więcej niż jeden z następujących objawów: kaszel, plwocina, świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej, trwający przynajmniej 3 dni oraz wymagający leczenia antybiotykami lub steroidami, hospitalizacji lub obydwu metod.
Częstość zaostrzeń umiarkowanych do poważnych	SHINE	Częstość umiarkowanych lub poważnych zaostrzeń w ciągu roku = całkowita liczba umiarkowanych lub poważnych zaostrzeń / całkowita liczba lat terapii.
Liczba dni z zaostrzeniem	Vogelmeier 2008	Liczba dni z zaostrzeniem POChP określa dni, kiedy odnotowano nasilenie dwóch lub większej liczby objawów (duszność, kaszel, świszczący oddech, objętość i kolor plwociny; wszystkie oceniane w skali 0–3), których nasilenie zostało odnotowane jako gorsze niż zwykle
Zaostrzenie wymagające dodatkowej terapii	Vogelmeier 2008	Zaostrzenia POChP wymagające dodatkowej terapii opisywano jako AE związane z POChP - wymagające dodatkowej terapii. AE związane z POChP zdefiniowano jako AE opisane za pomocą następujących terminów: POChP, zaostrzone POChP, kaszel, wszystkie określenia zawierające „duszność”, infekcje dolnych dróg oddechowych, przewlekłą zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli, obturacja oskrzeli i niewydolność oddechowa; z kolei dodatkowa terapia to każda terapia POChP stosowana w leczeniu zaostrzeń, inna niż leki ratunkowe rozkurczające oskrzela.
Hospitalizacje z powodu zaostrzenia	Vogelmeier 2008	Hospitalizacje z powodu POChP. Plan leczenia zaostrzeń COPD obejmował szczegółowe schematy podawania kortykosteroidów i/lub antybiotyków doustnie, jednakże ostateczna decyzja odnośnie leczenia zaostrzeń podlegała decyzji badacza.

7.1.2. Astma oskrzelowa

Tabela 81.
Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim w populacji z astmą

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność płuc		
s-FEV1 (0–24 h)	Woodcock 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5, 15, 30 i 1, 2, 4, 11, 12, 12,5, 13, 14, 16, 20 i 24 h po 24 tygodniach terapii. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej ważonej po 24 tyg. oraz średniej wartości

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		początkowej. Wartość początkowa FEV1 to średnia wyznaczona z pomiarów wykonanych przed podaniem leku w dniu 1.
s-FEV1 (0–4 h) w czasie randomizacji i na końcu okresu leczenia	Woodcock 2013	Średnią ważoną kolejnych pomiarów FEV1 (zdefiniowanych jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu) w ciągu 0–4 h po podaniu leku na początku badania wyliczono na podstawie wyników otrzymanych w czasie rzeczywistym oraz wyników uzyskanych przed podaniem leku (0 h). Za wartość początkową przyjęto pomiar wykonany przed podaniem leku w dniu 1. Zmiana względem wartości początkowych w czasie randomizacji została wyliczona jako różnica średniej ważonej kolejnych pomiarów FEV1 wykonywanych w ciągu 0–4 h w 1. dniu oraz wartości początkowej. Z kolei zmiana względem wartości początkowych po zakończeniu leczenia (24 tyg.) została wyliczona jako różnica średniej ważonej kolejnych pomiarów FEV1 wykonywanych w 24 tyg. oraz wartości początkowej.
t-FEV1	Woodcock 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Minimalna wartość FEV1 została zdefiniowana jako wartość pomiaru wykonanego przed podaniem leku w 24 tyg. Brakujące dane po 24 tyg. uzupełniono, stosując zasadę „przeniesienia ostatniej obserwacji” (ang. <i>last observation carried forward</i> , LOCF). Za wartość początkową przyjęto pomiar przed podaniem leku w dniu 1. Zmianę względem wartości początkowej wyliczono jako różnicę wyniku uzyskanego przed podaniem leku po 24 tyg. oraz wartości początkowej.
Efekt bronchodilatacyjny	Woodcock 2013	Liczbę uczestników, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV1 (objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu), względem wartości wyjściowej o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml wyliczono po 12 i 24 h po podaniu leku po 24 tyg.
Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego	Woodcock 2013	Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego w 1. dniu jest definiowany jako czas rzeczywisty podczas seryjnych pomiarów FEV1 w czasie 0–4 h, w trakcie których pacjent osiągnął wzrost o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml względem wartości wyjściowych w 1. dniu. Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego mierzony był od 0–4 h po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 h oraz 1, 2, 3 i 4 h). Uczestnicy, którzy nie przekroczyli progu 12% wzrostu i 200 ml powyżej wartości początkowej, zostali wykluczeni w momencie wykonania ostatniego pomiaru FEV1.

Tabela 82.

Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji z astmą

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność płuc		
s-FEV1 (0–24 h) w dniu randomizacji / na końcu okresu leczenia	HZA106827	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Czynność płuc mierzono za pomocą wskaźnika FEV1, definiowanego jako maksymalna objętość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektrycznych na początku badania oraz po 12 tyg. okresu leczenia. Średnia ważona była wyliczona na podstawie seryjnych 24-godzinnych pomiarów FEV1, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 30 min przed podaniem leku i w ciągu 5 min przed podaniem leku po 12 tyg.) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 h i 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 i 24 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		wyjściową był wynik uzyskany w czasie wizyty 3.
s-FEV1 (0–4 h)	HZA106827	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektrycznych na początku badania po 12 tyg. podczas wizyt w klinice. Średnią ważoną seryjnych pomiarów FEV1 w przedziale czasowym 0–4 h wyliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 30 min przed podaniem leku na początku badania i w ciągu 5 min przed podaniem leku w 12 tyg.) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3 i 4 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością początkową był wynik uzyskany w czasie wizyty 3.
	O'Byrne 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były z wykorzystaniem urządzenia elektronicznego na początku badania (wartość początkowa). Średnią ważoną obliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1 w ciągu 4 h, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 5 min przed podaniem leku) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3 i 4 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartość początkową uzyskano w czasie 3. wizyty. Zmianę względem wartości początkowej obliczono jako różnicę średniej wartości FEV1 w 24. tygodniu oraz wartości początkowej.
s-FEV1 (0–12 h)	Berger 2010	Wpływ leczenia na średnią wartość FEV1 uzyskiwaną w czasie 12 godzin po aplikacji leku analizowano podczas wizyt w 2. i 12. tyg. jako średnią różnicę względem wartości początkowej (definiowanej jako poranna wartość FEV1 przed podaniem leku w dniu randomizacji) a średnią ważoną uzyskaną w czasie 12 godzin bezpośrednio po podaniu badanego leku, wyliczoną jako pole powierzchni pod krzywą podzielone przez czas obserwacji.
	Corren 2007	Średnia wartość FEV1 w ciągu 12 godzin, oceniana jako średnia zmiana FEV1 względem wyników seryjnej spirometrii przeprowadzanej w ciągu 12 h po podaniu porannej dawki badanego leku w klinice. Seryjne pomiary spirometryczne w ciągu 12 godzin przeprowadzono 3, 9, 15, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600 i 720 min po podaniu badanego leku w dniu randomizacji oraz w 2. i 12. tygodniu.
s-FEV1 (0–24 h)	O'Byrne 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Seryjne pomiary FEV1 wykonywane z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych na początku badania oraz w 24. tygodniu podczas wizyt w klinice. Średnią ważoną obliczono na podstawie seryjnych pomiarów FEV1 w ciągu 24 h, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (w ciągu 5 min przed aplikacją) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 15, 30 min i 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 i 24 h. W każdym punkcie czasowym rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Zmianę względem wartości początkowej obliczono jako różnicę średniej wartości FEV1 w 24. tygodniu oraz wartości początkowej.
t-FEV1	HZA106827	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Najniższa (minimalna) wartość FEV1 jest definiowana jako pomiar FEV1 (przed podaniem leków) wykonany w czasie wizyty klinicznej w trakcie okresu leczenia. Minimalny poziom FEV1 przed aplikacją leku badanego i przed aplikacją leków ratunkowych (salbutamol) mierzony był z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych, począwszy od dnia rozpoczynającego badanie (wieczorem) do 12. tygodnia podczas wizyt w klinice. Wartość początkowa FEV1 to wartość uzyskana w trakcie 3. wizyty. Zmiana wartości FEV1 została oszacowana jako różnica wartości uzyskanych po 12 tyg. oraz wartości wyjściowej.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	O'Byrne 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako wartość FEV1 (przed podaniem leków) uzyskaną w trakcie pomiaru wykonanego w czasie wizyty klinicznej podczas terapii. Minimalny poziom FEV1 przed podaniem leku badanego i przed podaniem leków ratunkowych (salbutamol) mierzony był z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych, począwszy od dnia rozpoczynającego badanie (wieczorem) do 24. tyg. podczas wizyt w klinice. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów. Wartością początkową była wartość uzyskana przed podaniem leku w trakcie wizyty 3. Zmianę względem wartości początkowej wyliczono jako różnicę wartości uzyskanej w 24. tyg. oraz wartości początkowej.
FEV1 (po 12 h)	HZA106827	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Czynność płuc mierzono za pomocą wskaźnika FEV1, definiowanego jako maksymalna objętość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu. Pomiary FEV1 12 h po aplikacji leku wykonywane były z wykorzystaniem urządzeń elektronicznych w 12 tyg., podczas wizyt w klinice. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów.
	O'Byrne 2013	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pomiaru FEV1 12 h po podaniu leku dokonano za pomocą elektronicznego urządzenia do pomiaru spirometrii w trakcie wizyty w klinice w 24 tygodniu. Rejestrowano najwyższą wartość z 3 technicznie poprawnie wykonanych pomiarów.
AM FEV1	Corren 2007	Poranna wartość FEV1 przed podaniem leku, mierzona 12 godzin po ostatniej dawce badanego leku aplikowanej w domu i bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki w klinice.
	Aubier 1999	Trzykrotny pomiar parametru PEF rano i wieczorem. W analizie uwzględniano najwyższy spośród 3 pomiarów. Wszystkie pomiary wykonywano przed podaniem leku oraz przed użyciem terapii ratunkowej.
PEF AM/PM	HZA106827	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF) jest definiowany jako maksymalny przepływ powietrza podczas natężonego wydechu przy maksymalnie wypełnionych powietrzem płucach. PEF był mierzony przez uczestników za pomocą kieszonkowego elektronicznego piknometru rano i wieczorem przed podaniem leku oraz przed zastosowaniem leku ratunkowego (salbutamol). Zmianę względem wartości wyjściowej (zdefiniowanej jako wartość uzyskana 7 dni bezpośrednio poprzedzających randomizację) wyliczono jako różnicę średniej dziennej (porannej/wieczornej) wartości PEF uzyskanej w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia (w 12. tygodniu) oraz wartości początkowej.
	Berger 2010	Średnie zmiany PEF prezentowane jako zmiany względem wartości początkowej wszystkich wartości uzyskanych w czasie 12-tygodniowego podwójnie zaślepionego czasu leczenia.
	Corren 2007	Wyniki oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta. Zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania.
	O'Byrne 2013	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF) jest miarą czynności płuc i jest definiowany jako maksymalny przepływ powietrza podczas natężonego wydechu przy maksymalnie wypełnionych powietrzem płucach. PEF był mierzony przez uczestników za pomocą piknometru przed poranną i wieczorną aplikacją leku oraz przed zastosowaniem leku ratunkowego (salbutamol). Poziom minimalny PEF jest wartością uzyskaną 24 h po ostatniej dawce leku. Zmianę względem wartości uzyskanej na początku badania (początek badania definiowany jako 7 dni bezpośrednio poprzedzających randomizację uczestników) wyliczono jako różnicę średniej dziennej (porannej/wieczornej) wartości PEF w 12. i 24. tyg. 24-tygodniowego okresu leczenia minus wartość początkowa.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Kontrola objawów choroby		
Dni wolne od objawów astmy	Berger 2010	Dni wolne od objawów astmy zostały zdefiniowane jako dni bez dziennych i nocnych objawów astmy i bez przebudzeń z powodu astmy.
Dni z kontrolą astmy	Berger 2010	Kontrola objawów astmy została zdefiniowana jako dni wolne od objawów astmy bez dziennego lub nocnego użycia terapii ratunkowej.
Dni bez terapii ratunkowej	Berger 2010	Dni bez terapii ratunkowej zostały zdefiniowane jako dni kalendarzowe bez dziennego i nocnego użycia terapii ratunkowej.
Pogorszenie astmy	Berger 2010	<p>Predefiniowane kryteria pogorszenia astmy zawierają:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spadek porannej wartości FEV1 (przed podaniem leku) do 50% wartości należnej, 2) kliniczne zaostrzenie choroby wymagające natychmiastowego leczenia, hospitalizacji lub zastosowania leków antyastmatycznych niedopuszczonych w protokole badania, 3) wystąpienie dowolnego zdarzenia z wymienionych, w trakcie 7 kolejnych dni po randomizacji (użycie terapii ratunkowej – salbutamolu – 12 inhalacji na dobę w trakcie 3 dni; spadek wartości porannego PEF o 35% w trakcie 3 dni względem wartości wyjściowych, zdefiniowanych jako średnia wartość porannego PEF, uzyskana w trakcie 10 dni bezpośrednio przed randomizacją; przebudzenia związane z astmą wymagające zastosowania terapii ratunkowej w trakcie 5 nocy; łączny wskaźnik objawów astmy ≥ 15 oszacowany jako suma dziennych i nocnych objawów astmy w trakcie 3 kolejnych dni).
	Corren 2007	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spadek porannej wartości FEV1 o $\geq 20\%$ względem wartości oszacowanej w dniu randomizacji lub spadek do wartości $\leq 45\%$ wartości należnej, 2) użycie terapii ratunkowej – salbutamolu > 12 inhalacji na dobę przez 3 dni w trakcie 7 kolejnych dni po randomizacji, 3) przebudzenia z powodu astmy wymagające zastosowania terapii ratunkowej w trakcie > 2 nocy w czasie 7 kolejnych dni po randomizacji, 4) zaostrzenia kliniczne wymagające natychmiastowego leczenia, hospitalizacji lub zastosowanie leczenia antyastmatycznego zabronionego w protokole badania.
Zmiana dziennych / nocnych objawów astmy	Berger 2010	Objawy astmy oceniano za pomocą 4-punktowej skali (gdzie 0 – brak objawów, a 3 – objawy poważne).
	Corren 2007	<p>Objawy astmy oceniano za pomocą 4-punktowej skali (gdzie 0 – brak objawów, a 3 – objawy poważne).</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 12. roku życia:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 18. r.ż.:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej oszacowanej na podstawie pomiarów dokonywanych każdego dnia trwania badania oraz wartości początkowej.</p>
Użycie terapii ratunkowej, liczba przebudzeń	Corren 2007	<p>Wyniki oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 12. roku życia:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę wartości końcowej i wartości początkowej. Wartość końcową zdefiniowano jako średnią wyników uzyskanych w ciągu ostatnich 7 dni badania.</p> <p><u>Dla pacjentów ≥ 18. r.ż.:</u> zmianę względem wartości początkowej oszacowano jako różnicę średniej oszacowanej na podstawie pomiarów dokonywanych każdego dnia trwania badania oraz wartości początkowej.</p>

7.2. Skale pomiarowe

Tabela 83.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z POChP

Skala	Opis skali	MID*	Poprawę oznacza wynik:
Jakość życia			
SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)	Skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Składa się z 50 pytań. Skala 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia). Oceniane domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie.	≥4 pkt	malejący
CRQ-SAS (Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-administrated Standardized)	Kwestionariusz do oceny jakości życia stosowany w przewlekłych chorobach płuc. Skala 1–7 (1 – niska jakość życia; 7 – wysoka jakość życia). Oceniane domeny: duszność, zmęczenie, funkcje emocjonalne, kontrola.	BD	rosnący
Ocena nasilenia duszności			
TDI (Transition Dyspnea Index)	Przejściowy indeks duszności do oceny zmian nasilenia duszności w czasie. Składa się z 3 domen ocenianych w zakresie -3 do 3: upośledzenie czynnościowe, trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego, trudności związane z wysiłkiem. Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 – niskie nasilenie duszności).	≥1 pkt	rosnący

*istotna klinicznie różnica.

Tabela 84.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z astmą

Skala	Opis skali	MID*	Poprawę oznacza wynik
Jakość życia			
AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)	Skala oceny jakości życia pacjentów z astmą oskrzelową. Skala składa się z 32 pytań. Wynik całkowity mieści się w zakresie 1–7 (1 – niska jakość życia; 7 – wysoka jakość życia). Oceniane domeny: objawy, ograniczenie aktywności, funkcjonowanie emocjonalne, bodźce środowiskowe.	≥0,5 pkt	rosnący
EQ-5D-VAS (EuroQuol-5D-Visual Analog Scale)	Wizualna skala analogowa do oceny stanu zdrowia. Skala 0–100 (0 – zły stan zdrowia; 100 – dobry stan zdrowia).	BD	rosnący
EQ-5D (EuroQuol-5D)	Skala oceny jakości życia. Oceniane kategorie: poruszanie, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/przygnębienie. Każda kategoria oceniana jest w skali 1–3 (1 – brak problemu; 2 – umiarkowany problem; 3 – duży problem)	BD	malejący
Stopień kontroli objawów astmy			
ACT (Asthma Control Test)	Test oceny stopnia kontroli astmy. Skala 5–25 (5 – brak kontroli; 25 – bardzo dobra kontrola objawów). Oceniane domeny: ograniczenia w wykonywaniu codziennych obowiązków, częstość występowania duszności, częstość przebudzeń w nocy z powodu astmy, częstość używania terapii ratunkowych (szybko działającego leku wziewnego), ocena kontroli astmy.	BD	rosnący
GA (Global Assessment)	5-stopniowa skala do ogólnej oceny kontroli astmy przez pacjentów i lekarzy:	BD	ND

Skala	Opis skali	MID*	Poprawę oznacza wynik
<p>Możliwe odpowiedzi: Znaczna poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, nieznaczne pogorszenie, znaczne pogorszenie. Domeny oceniane przez pacjentów: stan zdrowia w porównaniu z początkiem badania, zdolność kontrolowania objawów astmy w porównaniu z początkiem badania. Domeny oceniane przez lekarzy: objawy astmy występujące u pacjenta w porównaniu z początkiem badania, zdolność kontrolowania przez pacjenta objawów astmy w porównaniu z początkiem badania.</p>			
Satysfakcja pacjenta z leczenia astmy			
<p>PSAM (Patient Satisfaction with Asthma Medication questionnaire)</p>	<p>Test oceny satysfakcji pacjenta z leczenia astmy. Skala 0–100 (0 – najniższy poziom satysfakcji; 100 – wysoki poziom satysfakcji). Oceniane domeny: ogólna percepcja leczenia, ustępowanie objawów, porównanie z innymi lekami, inhalator.</p>	BD	rosnący

*istotna klinicznie różnica.

8. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI - DANE DLA POPULACJI AZJATYCKIEJ

Zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań analizy HTA **powinny odpowiadać warunkom polskim**. [9, 10] Z tego względu analizę główną dla preparatu Relvar Ellipta przeprowadzono z wykluczeniem badań w całości lub w przewadze przeprowadzonych w populacji o pochodzeniu azjatyckim. Niemniej, w celu zaprezentowania pełnych danych – badania dla Relvar Ellipta przeprowadzone w populacji azjatyckiej uwzględniono w ramach niniejszej analizy wrażliwości. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 prace, w tym 1 w populacji z POChP (HZC113684) oraz 2 w populacji z astmą oskrzelową (HZA113719, HZA113714). Wyniki badania HZC113684 wskazują na istotną statycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC w zakresie: funkcji płuc (t-FEV1) oraz jakości życia (CRQ-SAS: duszność) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podobnie wyniki badania HZA113719 wskazują na istotną statycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC w zakresie funkcji płuc (PEF PM, PEF AM), jakości życia oraz kontroli objawów choroby (zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej / bez objawów astmy) przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Z kolei wyniki pracy HZA113714 wskazują na istotną statycznie przewagę FF/VI (184/22) nad FP (1000) w zakresie funkcji płuc (PEF PM, PEF AM) oraz brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: jakości życia (AQLQ) oraz kontroli objawów choroby (zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej / bez objawów astmy), również przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych prac w populacji azjatyckiej są spójne z wynikami, które obserwowano w badaniach przeprowadzonych w populacji nie-azjatyckiej zarówno wśród pacjentów z POChP, jak i astmą oskrzelową. Charakterystykę i najważniejsze wyniki wspomnianych prac przedstawiono poniżej (Rozdz. 8.1 i 8.2.).

8.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

HZC113684 [11, 12]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI w trzech dawkach (46/22, 92/22 oraz 184/22) względem PLC w populacji o pochodzeniu azjatyckim. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona FF/VI (92/22) i PLC.

Kryteria włączenia

1. Pochodzenie azjatyckie,
2. wiek ≥ 40 lat,
3. udokumentowana, stabilna POChP,
4. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
5. FEV1/FVC $\leq 70\%$ i FEV1 po podaniu BD $\leq 70\%$ w.n.,
6. duszność wg mMRC ≥ 2 ,
7. prawidłowe (wg kryteriów określonych w protokole) wyniki EKG oraz wyniki badań opisujących funkcje wątroby.

HZC113684 [11, 12]**Kryteria wyłączenia**

Najważniejsze kryteria wykluczenia:

1. Astma lub inna, aktywna choroba układu oddechowego,
2. POChP, którego przyczyną jest niedobór alfa1-antytrypsyny,
3. operacja zmniejszenia objętości płuc w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania,
4. klinicznie istotne nieprawidłowości w RTG lub CT, których przyczyną nie jest POChP,
5. niewystarczająco kontrolowana POChP: wymagająca podania kortykosteroidów, antybiotyków lub innej terapii na 6 tyg. przed włączeniem do badania lub wymagająca hospitalizacji w ciągu 12 tyg. poprzedzających rozpoczęcie badania,
6. infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca podania antybiotyków w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,
7. inne choroby lub nieprawidłowości, które w opinii badacza dyskwalifikują udział pacjenta w badaniu,
8. choroba nowotworowa nie będąca w stadium remisji przez ≥ 5 lat (za wyjątkiem nowotworu szyi *in-situ*, raka kolczystokomórkowego i podstawnomórkowego skóry, jeśli pacjent został uznany za wyleczonego w okresie 5 lat od diagnozy),
9. pacjenci, którzy nie są w stanie zaprzestać stosowania salbutamolu, ipratropium na 4 godz. i/lub teofiliny na 12 godz. przed badaniem spirometrycznym,
10. pacjenci wymagający długotrwałej tlenoterapii lub nocnej tlenoterapii przez ≥ 12 h/dobę,
11. rehabilitacja oddechowa z wyjątkiem pacjentów w fazie podtrzymującej.

POPULACJA

	FF/VI	PLC
Liczebność grup^a	162	163
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	65,1 (9,19)	64,7 (8,78)
Odsetek mężczyzn	93	90
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,081 (0,3671)	1,041 (0,3938)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd

SCHEMAT BADANIA

Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μg]	92/22 (100/25)	x
Schemat dawkowania [μg]	92/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	27 (RI: 2; OI: 24; FU: 1)	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I^o punkt końcowy	Zmiana wartości FEV1 mierzonej przed podaniem leku
Randomizacja (1 pkt)	TAK; ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu; brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z FF/VI

HZC113684 [11, 12]		
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii. ^b	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 24 (15%); PLC: 33 (20%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
NAJWAŻNIEJSZE WYNIKI BADANIA		
Punkt końcowy	N _b vs N _k	FF/VI vs PLC [95%CI] ^c
Zmiana t-FEV1 [l]	136 vs 126	0,152 (0,0181) vs -0,027 (0,0184); MD = 0,179 [0,129; 0,230]; p < 0,001*
Zmiana CRQ-SAS: duszność [pkt]	136 vs 128	0,43 (0,079) vs 0,09 (0,081); MD = 0,34 [0,12; 0,56]*
AE ogółem	161 vs 162	37% vs 39%; OR = 0,91 [0,58; 1,43]
SAE ogółem	161 vs 162	4% vs 9%; OR = 0,48 [0,19; 1,22]
Zgony	161 vs 162	<1% vs 1%; OR = 0,50 [0,04; 5,57]
Najczęściej ($\geq 5\%$ w którymkolwiek z ramion) raportowane AE z podziałem na rodzaj zdarzenia	161 vs 162	Zapalenie górnych dróg oddechowych: 12% vs 9%; zapalenie nosogardzieli: 6% vs 4%
Najczęściej raportowane SAE z podziałem na rodzaj zdarzenia [związane z leczeniem]	161 vs 162	POChP: 2% [1] vs 4% [0]; zapalenie płuc: 0% vs 2% [0] ^d
Utrata z powodu braku skuteczności	162 vs 163	2% vs 2%; OR = 1,01 [0,25; 4,09]
AE prowadzące do utraty z badania	162 vs 163	5% vs 10%; OR = 0,48 [0,20; 1,15]

* - oznacza istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC.

a) Charakterystyka dotyczy 161 pacjentów w grupie FF/VI (92/22) oraz 162 pacjentów w grupie PLC.

b) W odnalezionych publikacjach wyniki dla I^o PK przedstawiono w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i dla których dostępne były pomiary dla analizowanego punktu czasowego.

c) Podano LSM (SE) dla punktów końcowych ciągłych i % dla punktów końcowych dychotomicznych.

d) Ryzyko pozostałych SAE wynosiło w każdym indywidualnym przypadku <1% (niezależnie od grupy).

8.2. Astma oskrzelowa

HZA113719 [13, 14]
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem preparatu PLC w populacji o pochodzeniu azjatyckim.
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pochodzenie azjatyckie, 2. astma ≥ 12 tyg. przed badaniem, 3. wiek ≥ 12 lat, 4. terapia ICS \pm LABA przez ≥ 12 tyg. przed badaniem, 5. przyjmowanie niskich do średnich dawek ICS lub niskich dawek ICS/LABA przez ≥ 4 tyg. przed badaniem, 6. najlepszy uzyskany wynik FEV1: 40–90% w.n., 7. odwracalność obturacji (10–40 min po BD): FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l, 8. możliwość stosowania salbutamolu jako terapii doraźnej oraz możliwość wstrzymania stosowania salbutamolu na 4 godz. przed planowaną wizytą.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Astma zagrażająca życiu w przebiegu ostatnich 10 lat, 2. infekcja dróg oddechowych w przebiegu 4 tyg. przed badaniem, która spowodowała zmianę w terapii astmy lub – w opinii badacza – mogła wpłynąć na stan pacjenta lub jego zdolność do udziału w badaniu, 3. zaostrzenia wymagające podania OCS w przebiegu 12 tyg. przed badaniem, 4. zaostrzenia wymagające całonocnej hospitalizacji i dodatkowej terapii w przebiegu 6 mies. przed badaniem, 5. inne choroby dróg oddechowych lub inne współwystępujące niekontrolowane schorzenia/nieprawidłowości.

HZA113719 [13, 14]		
POPULACJA		
	FF/VI	PLC
Liczebność grup ^a	156	155
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	47,0 (14,01)	47,4 (13,90)
Odsetek mężczyzn	46	43
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	92/22 (100/25)	x
Schemat dawkowania [µg]	92/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	x
Użycie spejsera	NIE	x
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	15 (RI: 2; OI: 12; FU: 1)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana wartości wieczornego PEF	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z FF/VI	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii. ^b	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 25 (16%), PLC: 90 (58%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
NAJWAŻNIEJSZE WYNIKI		
Punkt końcowy	N _b vs N _k	FF/VI vs PLC [95%CI] ^c
Zmiana PEF PM [l/min]	153 vs 151	39,2 (3,14) vs -11,8 (3,16); MD = 51,0 [42,2; 59,7]; p < 0,001*
Zmiana PEF AM [l/min]	153 vs 153	43,6 (3,12) vs -9,3 (3,12); MD = 52,9 [44,2; 61,6]*
Zmiana AQLQ [pkt]	135 vs 71	0,84 (0,068) vs 0,33 (0,094); MD = 0,52 [0,28; 0,75]*
Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej	153 vs 154	30,1 (2,60) vs 8,3 (2,59); MD = 21,8 [14,6; 29,1]*
Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów	153 vs 154	24,8 (2,31) vs 9,0 (2,30); MD = 15,8 [9,4; 22,3]*
AE ogółem	153 vs 154	35% vs 31%; OR = 1,21 [0,75; 1,95]

HZA113719 [13, 14]		
SAE ogółem	153 vs 154	1% vs 0%; OR = 5,10 [0,24; 107,09]
Zgony	153 vs 154	0 vs 0 ^d
Najczęściej ($\geq 5\%$ w którymkolwiek z ramion) raportowane AE z podziałem na rodzaj zdarzenia	153 vs 154	Zapalenie górnych dróg oddechowych: 7% vs 9%; zapalenie nosogardzieli: 5% vs 8%; ból głowy: 5% vs 2%
SAE z podziałem na rodzaj zdarzenia [związane z leczeniem]	153 vs 154	Migotanie przedsionków: <1% [1] vs 0%; zapalenie jelit: <1% [0] vs 0%
Utrata z powodu braku skuteczności	156 vs 155	12% vs 72%; OR = 0,10 [0,05; 0,19]*
AE prowadzące do utraty z badania	156 vs 155	3% vs <1%; OR = 4,05 [0,45; 36,68]

* - oznacza istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC.

a) Charakterystyka dotyczy 153 pacjentów z grupy FF/VI (92/22) oraz 154 pacjentów z grupy PLC.

b) W odnalezionych publikacjach wyniki dla 1^o PK przedstawiono w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i dla których dostępne były pomiary PEF PM z ≥ 4 dni okresu *baseline* oraz ≥ 4 dni po randomizacji. Ponadto, uwzględniono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były pomiary dla analizowanego punktu czasowego.

c) Podano LSM (SE) dla punktów końcowych ciągłych i % dla punktów końcowych dychotomicznych.

d) Dla SAE prowadzących do zgonu.

HZA113714 [15, 16]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, równoległe badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu FF/VI względem preparatu FP w populacji o pochodzeniu azjatyckim.

Kryteria włączenia

1. Pochodzenie azjatyckie,
2. astma zdiagnozowana ≥ 12 tyg. przed badaniem,
3. wiek ≥ 12 lat,
4. terapia ICS \pm LABA przez ≥ 12 tyg. przed badaniem,
5. przyjmowanie wysokich dawek ICS lub średnich dawek ICS/LABA przez ≥ 4 tyg. przed badaniem,
6. najlepszy uzyskany wynik FEV1: 40–90% w.n.,
7. odwracalność obturacji (10–40 min po BD): FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ l,
8. możliwość stosowania salbutamolu jako terapii doraźnej oraz możliwość wstrzymania stosowania salbutamolu na 4 godz. przed planowaną wizytą.

Kryteria wyłączenia

1. Astma zagrażająca życiu w przebiegu ostatnich 10 lat,
2. infekcja dróg oddechowych w przebiegu 4 tyg. przed badaniem, która spowodowała zmianę w terapii astmy lub – w opinii badacza – mogła wpłynąć na stan pacjenta lub jego zdolność do udziału w badaniu,
3. zaostrzenia wymagające podania OCS w przebiegu 12 tyg. przed badaniem,
4. zaostrzenia wymagające całonocnej hospitalizacji i dodatkowej terapii w przebiegu 6 mies. przed badaniem,
5. inne choroby dróg oddechowych lub inne współwystępujące niekontrolowane schorzenia/nieprawidłowości.

POPULACJA

	FF/VI	FP
Liczebność grup ^a	157	156
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,9 (12,93)	48,8 (13,41)
Odsetek mężczyzn	38%	44%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd

SCHEMAT BADANIA

Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	184/22 (200/25)	bd (1000)
Schemat dawkowania [μ g]	184/22 x 1 inh./QD	500 x 1 inh./BID

HZA113714 [15, 16]		
Typ inhalatora	DPI (Ellipta)	DPI (Diskus)
Użycie spejsera	NIE	NIE
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	15 (RI: 2; OI: 12; FU: 1)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana wartości wieczornego PEF	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii ^b .	
Utrata z badania (1 pkt)	FF/VI: 21 (13%), FP: 37 (24%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
NAJWAŻNIEJSZE WYNIKI		
Punkt końcowy	N _b vs N _k	FF/VI vs FP [95%CI] ^c
Zmiana PEF PM [l/min]	154 vs 152	39,1 (3,01) vs 10,5 (3,03); MD = 28,5 [20,1; 36,9]; p < 0,001*
Zmiana PEF AM [l/min]	154 vs 152	46,2 (3,07) vs 14,0 (3,10); MD = 32,3 [23,6; 40,9]*
Zmiana AQLQ [pkt]	140 vs 123	0,80 (0,069) vs 0,69 (0,074); MD = 0,12 [-0,08; 0,32]
Zmiana odsetka 24-h okresów bez terapii ratunkowej	155 vs 152	32,4 (2,95) vs 31,5 (2,98); MD = 1,0 [-7,3; 9,2]
Zmiana odsetka 24-h okresów bez objawów	155 vs 152	25,4 (2,74) vs 20,6 (2,77); MD = 4,9 [-2,8; 12,5]
AE ogółem	155 vs 154	26% vs 27%; OR = 0,96 [0,58; 1,59]
SAE ogółem	155 vs 154	<1% vs 1%; OR = 0,49 [0,04; 5,50]
Zgony	155 vs 154	0 vs 0 ^d
Najczęściej ($\geq 5\%$ w którymkolwiek z ramion) raportowane AE z podziałem na rodzaj zdarzenia	155 vs 154	Zapalenie górnych dróg oddechowych: 8% vs 12%
SAE z podziałem na rodzaj zdarzenia [związane z leczeniem]	155 vs 154	Astma: <1% [0] vs <1% [1]; niewydolność oddechu: 0% vs <1% [0]; niewydolność serca: 0% vs <1% [0]; polekowa reakcja skórna: 0% vs <1% [0]
Utrata z powodu braku skuteczności	157 vs 156	8% vs 17%; OR = 0,41 [0,20; 0,85]*
AE prowadzące do utraty z badania	157 vs 156	1% vs 1%; OR = 0,99 [0,14; 7,14]

* - oznacza istotną statystycznie przewagę FF/VI (184/22) nad FP (1000).

a) Charakterystyka dotyczy 155 pacjentów z grupy FF/VI (184/22) oraz 154 pacjentów z grupy FP (1000).

b) W odnalezionych publikacjach wyniki dla I^o PK przedstawiono w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii i dla których dostępny były pomiary PEF PM z ≥ 4 dni okresu *baseline* oraz ≥ 4 dni po randomizacji. Ponadto, uwzględniono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były pomiary dla analizowanego punktu czasowego.

c) Podano LSM (SE) dla punktów końcowych ciągłych i % dla punktów końcowych dychotomicznych.

d) Dla SAE prowadzących do zgonu.

9. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 85.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – populacja POChP

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Agusti 2012 [17]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Agusti 2013 [18]
2.	Ambrosino 2008 [19]	Interwencja	Niezgodna interwencja; pacjenci wraz TIO lub PLC stosowali dodatkowo rehabilitację
3.	Anzueto 2013 [20]	Metodyka	Zbiorcza analiza
4.	Barnes 2010 [21]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (wyniki z 1 etapu badania, w którym OI: 2 tyg.)
5.	Bateman 2001 [22]	Typ publikacji	Abstrakt (TIO vs SAL vs PLC)
6.	Bjermer 2013 [23]	Interwencja	Stosowano pojedyncze dawki ocenianych interwencji
7.	Boehringer Ingelheim Pharma 2005 [24]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do Chan 2007 [25]
8.	Boscia 2012 [26]	Metodyka	Badanie cross-over (niezgodny okres interwencji 3x4 tyg.)
9.	Boscia 2012 [27]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania Boscia 2012 [26]
10.	Breo Elipta 2013 [28]	Typ publikacji	Publikacja pogładowa
11.	Calverley 2000 [29]	Typ publikacji	Abstrakt (TIO vs PLC)
12.	Casaburi 2005 [30]	Interwencja	Niezgodna interwencja; pacjenci wraz TIO lub PLC stosowali dodatkowo rehabilitację
13.	Chan 2007 [25]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (48 tyg.)
14.	Cooper 2013 [31]	Interwencja	Niezgodna interwencja; pacjenci wraz TIO lub PLC stosowali dodatkowo rehabilitację
15.	Donohue 2010 [32]	Typ publikacji	Abstrakt (INDA vs TIO vs FORM vs PLC)
16.	Dransfield 2013 [33]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (VI)
17.	Dusser 2006 [34]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (48 tyg.)
18.	Good 2006 [35]	Typ publikacji	List do redakcji
19.	Hasani 2001 [36]	Typ publikacji	Abstrakt (TIO vs PLC)
20.	Kempsford 2012 [37]	Populacja	Zdrowi ochotnicy
21.	Kerwin 2012 [38]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Kerwin 2013 [39]
22.	Kesten 2008 [40]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do badania Casaburi 2005 [30]
23.	Kleerup 2010 [41]	Typ publikacji	Abstrakt (INDA vs TIO vs PLC)
24.	Lötvall 2010 [42]	Typ publikacji	Abstrakt do badania HZC111348 (FF/VI 368/22)
25.	Mahler 2010 [43]	Typ publikacji	Abstrakt (INDA vs TIO vs FORM vs PLC)
26.	Martinez 2012 [44]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Martinez 2013 [45]
27.	Powrie 2007 [46]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (52 tyg.)
28.	Rennard 2009 [47]	Typ publikacji	Abstrakt (INDA vs PLC)
29.	Serby 2002 [48]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań Casaburi 2002 [49] i Vincken 2002 [50]
30.	Singh 2008 [51]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
31.	Sridevi 2012 [52]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (14 tyg.)
32.	Vestbo 2013 [53]	Metodyka	Badanie w toku (SUMMIT: data zakończenia VI 2015)
33.	Vincken 2001 [54]	Typ publikacji	Abstrakt (IB vs TIO)
34.	Xia 2007 [55]	Język publikacji	Publikacja opublikowana w języku chińskim

IB – bromek ipratropium; INDA - indakaterol

Tabela 86.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – populacja z astmą

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Aalbers 2010 [56]	Komparator	Brak ocenianych interwencji (BUD/FORM vs FP/SAL)
2.	Adolfsson 2005 [57]	Komparator	Niezgodny komparator (FP/SAL vs FP/SAL)
3.	Allen 2013 [58]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych dotyczących skuteczności
4.	Amanda 2012 [59]	Typ publikacji	Abstrakt (FF/VI vs FF vs VI vs PLC)
5.	Ankerst 2001 [60]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs FORM vs PLC)
6.	AstraZeneca 1999 [61]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (BUD/FORM vs BUD vs BUD+FORM)
7.	AstraZeneca 2000 [62]	Populacja	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej terapii przewlekłej ICS
8.	AstraZeneca 2005 [63]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs FP/SAL)
9.	AstraZeneca 2005 [64]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (BUD/FORM vs FORM)
10.	AstraZeneca 2005 [65]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
11.	AstraZeneca 2005 [66]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
12.	AstraZeneca 2005 [67]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
13.	AstraZeneca 2005 [68]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
14.	AstraZeneca 2006 [69]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
15.	AstraZeneca 2006 [70]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (3 x4 dni)
16.	AstraZeneca 2006 [71]'	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
17.	Baker 2007 [72]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD+FORM vs BUD vs FORM vs PLC)
18.	Bateman 2001 [73]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs FP)
19.	Bateman 2001 [74]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Bateman 2001 [73]
20.	Bateman 2001 [75]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Bateman 2001 [73]
21.	Bateman 2007 [76]	Komparator	Sposób dawkowania uzależniony od potrzeb pacjenta FP/SAL i FP (publikacja dodatkowa do badania GOAL [77])
22.	Bateman 2008 [78]	Komparator	Sposób dawkowania uzależniony od potrzeb pacjenta FP/SAL i FP (publikacja dodatkowa do badania GOAL [77])
23.	Bleeker 2012 [79]	Typ publikacji	Abstrakt do badania HZA106827
24.	Boonsawat 2010 [80]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
25.	Buhl 2001 [81]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD)
26.	Busse 2012 [82]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Busse 2013

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
27.	Busse 2013 [83]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (FP)
28.	Chervinsky 2008 [84]	Komparator	Publikacja dodatkowa do badania Noonan 2006 [85]
29.	Chipps 2012 [86]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Corren 2007 [87]
30.	Chipps 2012 [88]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Corren 2007 [87]
31.	Creemers 2002 [89]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD vs FP)
32.	Ericsson 2001 [90]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs FP)
33.	GlaxoSmithKline 2005 [91]	Komparator	Dawka niezgodna z kryteriami włączenia (FP vs FP/SAL)
34.	GlaxoSmithKline 2005 [92]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (4 tyg.) (FP vs SAL vs FP+SAL)
35.	GlaxoSmithKline 2006 [93]	Komparator	Analizowano łącznie dwie różne dawki FP oraz 2 różne dawki FP/SAL
36.	GlaxoSmithKline 2006 [94]	Komparator	Dawka dostosowywana do potrzeb pacjenta (FP vs FP/SAL)
37.	GlaxoSmithKline 2006 [95]	Komparator	Dawka leku dostosowywana do potrzeb pacjenta (FP/SAL vs FP)
38.	GlaxoSmithKline 2007 [96]	Komparator	Sposób dawkowania uzależniony od potrzeb pacjenta FP/SAL i FP (publikacja dodatkowa do badania GOAL [77])
39.	Juniper 1999 [97]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (BUD/FORM vs BUD)
40.	Keith 2001 [98]	Typ publikacji	Abstrakt (FP/SAL vs FP/SAL)
41.	Kelly 2010 [99]	Interwencja	Niezgodny okres interwencji (11 dni)
42.	Kempford 2012 [100]	Metodyka	Abstrakt do badania Kempford 2013 [101]
43.	Kempford 2013 [101]	Metodyka	Badanie cross-over (niezgodny okres interwencji 3x2 tyg.)
44.	Kharitonov 2005 [102]	Komparator	Ocena pojedynczej dawki leku (BUD/FORM vs BUD vs PLC)
45.	Koenig 2008 [103]	Komparator	Dawkowanie zależne od nadreaktywności oskrzeli (FP/SAL vs FP)
46.	Kosoglou 2013 [104]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych dotyczących skuteczności
47.	Lallo 2001 [105]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (BUD/FORM vs BUD)
48.	Noonan 2006 [85]	Komparator	Niezgodny okres interwencji (12 tyg.)
49.	O'Byrne 2005 [106]	Komparator	Dawka niezgodna z kryteriami włączenia (FP/SAL vs CIC vs PLC)
50.	O'Byrne 2012 [107]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza
51.	Oliver 2012 [108]	Metodyka	Badanie cross-over (niezgodny okres interwencji 3x4 tyg.)
52.	Oliver 2012 [109]	Metodyka	Abstrakt do badania Oliver 2013 [108]
53.	Oliver 2013 [110]	Metodyka	Badanie cross-over (niezgodny okres interwencji 4x3 tyg.)
54.	Patel 2013 [111]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs BUD/FORM)
55.	Pauwels 1998 [112]	Komparator	Niezgodny komparator (BUD/FORM vs BUD)
56.	Pedersen 2007 [113]	Komparator	Sposób dawkowania uzależniony od potrzeb pacjenta FP/SAL i FP (publikacja dodatkowa do badania GOAL [77])
57.	Reshetnikova 2010 [114]	Typ publikacji	Abstrakt (FP/SAL vs FP)
58.	Robinson 2010 [115]	Komparator	Komentarz do badania Noonan 2006 [85]
59.	Rooklin 2001 [116]	Typ publikacji	Abstrakt (FP/SAL vs FP vs SAL vs PLC)
60.	Rosenhall 2001 [117]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD vs FORM)
61.	Rosenwasser 2011 [118]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD vs FORM vs PLC)

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
62.	Søes-Petersen 2010 [119]	Komparator	Brak ocenianej interwencji (SMART BUD/FORM vs terapia standardowa)
63.	Stojakievic-Andjelkovic 2001 [120]	Typ publikacji	Abstrakt (populacja dzieci; interwencja: FP vs PLC)
64.	Woodcock 2007 [121]	Komparator	Sposób dawkowania uzależniony od potrzeb pacjenta FP/SAL i FP (publikacja dodatkowa do badania GOAL [77])
65.	Woodcock 2012 [122]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Woodcock 2013
66.	Zetterström 2000 [123]	Typ publikacji	Abstrakt (BUD/FORM vs BUD vs FORM)

10. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 87.

Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
POChP					
NCT01313676 (2010-021638-72) / A clinical outcomes study to compare the effect of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder 100/25mcg with placebo on survival in subjects with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (40-80 r.ż.) z POChP, 50 ≤ FEV1 ≤ 70% w.n., z obciążeniami kardiologicznymi	16 000	FF/VI vs FF vs VI vs PLC	I 2011 / VII 2015 / GlaxoSmithKline
NCT01336608 (2010-023091-10) / A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg inhalation powder delivered once-daily via a novel dry powder inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥ 40 r.ż.) z POChP, FEV1 ≤ 70% w.n oraz z obciążeniami kardiologicznymi	444	FF/VI vs VI vs PLC	III 2011 / XI 2014 / GlaxoSmithKline
NCT01691885 (2012-000927-42) / A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, single-centre study to investigate the acute lung deflation effects of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder 100/25mcg once daily on cardiac biventricular function and arterial stiffness in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥ 40 r.ż.) z POChP, FEV1 < 70% w.n., bez zastrzeżeń (umiarkowanych-ciężkich)	49	FF/VI vs VI vs PLC	XI 2012 / II 2014 / GlaxoSmithKline
NCT01610037 (2012-002057-38) / A placebo and active controlled study to assess the long-term safety of once daily QVA149 for 52 weeks in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with moderate to severe airflow limitation	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥ 40 r.ż.) z POChP, 30% ≤ FEV1 < 80% w.n.	1224	GLY/INDA vs TIO vs PLC	VIII 2012 / bd / Novartis Pharma Services AG

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
2005-004169-41 / A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (200 & 400 µg o.d) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using open label tiotropium (18 µg o.d) as an active control	Typ: RCT Etap: Przerwane	Dorośli (≥ 40 r.ż.) z POChP, FEV1 ≤ 65% w.n.	1304	INDA vs TIO vs PLC	I 2006 / I 2006 / Novartis Pharma Services AG
ASTMA					
NCT01435902 / A randomized, double-blind, double-dummy, crossover comparison of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg once daily versus fluticasone propionate 250 mcg twice daily in asthmatic adolescent and adult subjects with exercise-induced bronchoconstriction	Typ: RCT Etap: Przerwane	Dorośli i młodzież (12-50 r.ż.) z przewlekłą astmą, FEV1 ≥ 70% w.n., leczeni ICS (niska-średnia dawka)	0	FF/VI vs FP	X 2011 / X 2011 / GlaxoSmithKline
NCT01837316 / A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study to determine the bronchodilator effect of a single dose of fluticasone furoate (FF)/ vilanterol (VI) 100/25 mcg combination administered in the morning in adult patients with asthma	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (18-65 r.ż.) z astmą, FEV1 ≥ 60% w.n., leczeni ICS ± SABA przez ≥ 12 tyg. przed badaniem	32	FF/VI vs PLC	X 2013 / XII 2013 / GlaxoSmithKline
NCT01475721 (2011-001644-29) / SAS115359, a safety and efficacy study of inhaled fluticasone propionate/salmeterol combination versus inhaled fluticasone propionate in the treatment of adolescent and adult subjects with asthma	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli i młodzież (≥ 12 r.ż.) z astmą, PEF ≥ 50% w.n., leczeni ICS, z ≥ 1 zaostrzeniem astmy w trakcie 1 roku przed randomizacją	11664	FP/SAL vs FP	XI 2011 / II 2017 / GlaxoSmithKline

11. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

11.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 88.
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

11.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 89.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

NAZWA BADANIA
CEL BADANIA
Kryteria włączenia
Kryteria wyłączenia

NAZWA BADANIA	
POPULACJA	
INTERWENCJA 1	INTERWENCJA 2
Liczebność grup	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	
Odsetek mężczyzn	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	
FEV1 [l] średnia (SD)	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	
SCHEMAT BADANIA	
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	
Schemat dawkowania [µg]	
Typ inhalatora	
Użycie spejsera	
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: Leczenie dodatkowe:
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	
Zaprojektowane celem wykazania	
I° punkt końcowy	
Randomizacja (2 pkt)	
Ukrycie kodu randomizacji	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	
Analiza wyników	
Utrata z badania (1 pkt)	
Ocena w skali Jadad	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	

Tabela 90.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 91.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

12. BIBLIOGRAFIA

1. Stańczak J, Znajewska A. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan na dzień 30 VI 2011 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_ludnosc_stan_struktura_30062011.pdf.
2. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (12.8.2013).
3. Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). http://www.nfz.gov.pl/new/art/5945/2014_02_18_PTChP_wytyczne.pdf (12.8.2013).
4. Dong Y-H, Lin H-H, Shau W-Y, i in. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013; 68(1):48–56.
5. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD009285.
6. Halpin DMG, Gray J, Edwards SJ, i in. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *International journal of clinical practice*. 2011; 65(7):764–774.
7. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 5:CD007891.
8. Bond K, Coyle D, O’Gorman K. Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf.
9. Wytyczne AOTM. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
10. 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. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
11. Raport GlaxoSmithKline do badania HZC113684. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder delivered once daily via a dry powder inhaler compared with placebo in subjects of asian ancestry with chronic obstructive pulmonary disease. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDcQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.gsk-clinicalstudyregister.com%2Ffiles%2F2f51b679-d032-478d-9eaf-e0b2f65a4aaa&ei=LytyU9isDbCg7AaLr4F4&usq=AFQjCNFIJ1Y8ovuiZcVja5J_cnSDInYMIg&sig2=djIvXs8NAbGeeHEwCvsRQ&bvm=bv.66330100,d.ZGU&cad=rja.
12. Raport Clinical Trial do badania HZC113684 (NCT01376245). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder delivered once daily via a dry powder inhaler compared with placebo in subjects of asian ancestry with chronic obstructive pulmonary disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376245>.
13. Raport GlaxoSmithKline: badanie HZA113719. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group multicentre study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily for 12 weeks in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with low to mid-strength inhaled corticosteroid or low-strength combination therapy. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.gsk-clinicalstudyregister.com%2Ffiles%2Fbce90773-3b73-48ad-a259-3bf3f2e96c15&ei=uyFyU5CNB5Cw7Aa8joCwDA&usq=AFQjCNHPrx7RgzvOk1KJEdFG8AMo-GDDTQ&sig2=qGySi0gHPQiR2UX6XME4vA&bvm=bv.66330100,d.ZGU&cad=rja>.
14. Raport Clinical Trial do badania HZA113719 (NCT01498679). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group multicentre study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily for 12 weeks in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with low to mid-strength inhaled corticosteroid or low-strength combination therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498679>.
15. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA113714. A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily compared to fluticasone propionate delivered twice daily in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with high-strength inhaled

- corticosteroids or mid-strength ICS/LABA combination therapy. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gsk-clinicalstudyregister.com%2Ffiles%2F00d39832-0f0e-49b0-b835-36ea5f5362bc&ei=fiNyU-PZF6Tj4QTVu4GgDA&usg=AFQjCNFokeswV5N_cd6wztp6-bhUWLk2yg&sig2=BN6ZM4YQqTGDgyL5FkO4TA&bvm=bv.66330100,d.bGE&cad=rja.
16. Raport Clinical Trial do badania HZA113714 (NCT01498653): A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol trifenatate (FF/VI) inhalation powder delivered once daily compared to fluticasone propionate delivered twice daily in the treatment of asthma in adolescent and adult subjects of Asian ancestry currently treated with high-strength inhaled corticosteroids or mid-strength ICS/LABA combination therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498653>.
 17. Agusti A, Backer W, Teresa L, i in. Efficacy of combination fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and salmeterol/fluticasone propionate (SFC) over 12 weeks in patients with COPD [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5. 2012*; 40:527s.
 18. Agusti A, Teresa L, Backer W, i in. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/ vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/ salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 43(3):763–72.
 19. Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, i in. Tiotropium and exercise training in COPD patients: Effects on dyspnea and exercise tolerance. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2008; 3(4):771–780.
 20. Anzueto A, Niewoehner DE, Leimer I, i in. A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium. *Respiratory medicine.* 2013; (107):1912–1922.
 21. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, i in. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2010; 23(3):165–171.
 22. Bateman ED, Hodder R, Miravittles M, i in. A comparative trial of tiotropium, salmeterol and placebo: health-related quality of life. *European Respiratory Journal.* 2001; 18:26s.
 23. Bjermer L, Bengtsson T, Jorup C, i in. Local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared with tiotropium in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):84–90.
 24. Spiriva assessment of FEV1 (SAFE). The effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD. A one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study. [NCT00277264]. http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.259_U05-3345.pdf.
 25. Chan CK, Maltais F, Sigouin C, i in. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir. J.* 2007; 14(1198-2241 (Print)):465–472.
 26. Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, i in. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clinical therapeutics.* 2012; 34(8):1655–1666.
 27. Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, i in. Effect of fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) administered once daily on 24h pulmonary function in patients with COPD: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012; 185:A2939.
 28. Breo Ellipta: An inhaled fluticasone/ vilanterol combination for COPD. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics.* 2013; 55(1424):69–71.
 29. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilatation of tiotropium (TIO) in stable COPD. *European Respiratory Journal.* 2000; 16:56s.
 30. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, i in. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2005; 127(3):809–817.
 31. Cooper CB, Celli BR, Jardim JR, i in. Treadmill endurance during 2-year treatment with tiotropium in patients with COPD: A randomized trial. *Chest.* 2013; 144(1931-3543 (Electronic)):490–497.
 32. Donohue JF, Decramer M, Owen R, i in. Indacaterol provides significant bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease irrespective of concomitant inhaled corticosteroid use. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010; 181(1):
 33. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, i in. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine.* 2013; 1:210–223.
 34. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *The European respiratory journal.* 2006; 27:547–555.
 35. Good CB, Longo L. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium. *Annals of internal medicine.* 2006; 144(2):147.

36. Hasani A, Toms N, Creer DD, i in. Effect of inhaled tiotropium on tracheobronchial clearance in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2001; 18:245s.
37. Kempford R, Allen A, Kelly K, i in. A repeat dose, double-blind, placebo-controlled „thorough QT/QTc study” to assess the cardiac safety of fluticasone furoate (FF) and vilanterol (VI) administered in combination [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012; 185:A2841.
38. Kerwin EM, Scott WC, Sanford L, i in. Lung function effects and safety of fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) in patients with COPD: Low-mid dose assessment [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5*. 2012; 40:545s.
39. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, i in. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respiratory Medicine*. 2013; 107(4):560–569.
40. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, i in. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis*. 2008; 3(1176-9106 (Print)):127–136.
41. Kleerup EC, D'Urzo A, Owen R, i in. Once-daily indacaterol provides significant bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease patients irrespective of baseline reversibility. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010; 181(1):
42. Lötvall J, Bakke P, Bjermer L, i in. Safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FFVI) in COPD patients [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., Barcelona., Spain., September.18.22*. 2010;5556.
43. Mahler DA, Buhl R, Owen R, i in. Indacaterol provides effective bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease irrespective of patient age (<65 or (greater-than or equal to)65 years). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010; 181(1):
44. Martinez F, Boscia J, Feldman G, i in. Lung function effects and safety of fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) in patients with COPD: Mid-high dose assessment [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5*. 2012; 40:527s.
45. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, i in. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir.Med*. 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):550–559.
46. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, i in. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur.Respir.J*. 2007; 30(0903-1936 (Print)):472–478.
47. Rennard SI, Chapman KR, Luthra A, i in. Once-daily indacaterol provides effective bronchodilation over 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*. 2009; 136(4):
48. Serby CW. Impact of tiotropium on COPD exacerbations: 1-Yr studies versus placebo or ipratropium. *European Respiratory Review*. 2002; 12:16–17.
49. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, i in. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2002; 19(2):217–224.
50. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, i in. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *The European respiratory journal*. 2002; 19(2):209–216.
51. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(1538-3598 (Electronic)):1439–1450.
52. Sridevi K, MohanaRao V, Vijaya N, i in. Safety and efficacy of Tiotropium bromide in bronchial asthma and COPD patients, cross over studies by placebo. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*. 2012; 1:250–262.
53. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, i in. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur.Respir.J*. 2013; 41(1399-3003 (Electronic)):1017–1022.
54. Vincken WG, Vermiere P, Menjoge SS, i in. Maintenance of bronchodilation following tiotropium in patients with mild, moderate and severe COPD in one year clinical trials. *European Respiratory Journal*. 2001; 18:331s.
55. Xia Q, Chen J, Tao Y. [The curative effect of tiotropium bromide in treating stable COPD]. *Journal of ClinicalPulmonary Medicine*. 2007; (12):1327–1328.
56. Aalbers R. Fixed or adjustable maintenance-dose budesonide/formoterol compared with fixed maintenance-dose salmeterol/fluticasone propionate in asthma patients aged >or=16 years: post hoc analysis of a randomized, double-blind/open-label extension, parallel-group study. *Clin.Drug Investig*. 2010; 30(1173-2563 (Print)):439–451.
57. Adolfsen LE, Lundgren M, Tilling B, i in. Short-term safety and tolerability of double-dose salmeterol/fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Clin.Drug Investig*. 2005; 25(1173-2563 (Print)):231–241.
58. Allen A, Schenkenberger I, Trivedi R, i in. Inhaled fluticasone furoate/vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin.Respir.J*. 2013; 7(1752-699X (Electronic)):397–406.

59. Amanda O, Quinn D, Saggu P, i in. Fluticasone furoate and vilanterol suppress allergen-induced bronchial hyper-responsiveness to methacholine. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 67:452.
60. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Cardiovascular effects of a high dose of the budesonide/formoterol single inhaler in asthmatic patients. *European Respiratory Journal*. 2001; 18:54s.
61. Raport AstraZeneca do badania SD-039-0349. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler in inhaled steroid-using asthmatic adults. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1020>.
62. Raport AstraZeneca do badania SD-039-0671. Efficacy of Symbicort Turbuhaler compared with fluticasone Diskus in asthmatic patients not using steroids. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1008>.
63. Raport AstraZeneca do badania AHEAD (D5890C00002). Comparison of the efficacy/safety of symbicort Turbuhaler, Seretide Diskus 50/500 ug & Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg [NCT00242775]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1511>.
64. Raport AstraZeneca do badania SMILDA (D5890L00007). Symbicort Turbuhaler allergen challenge study in allergic patients with mild asthma [NCT00288379]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=570>.
65. Raport AstraZeneca do badania BN-00S-0011. Symbicort single inhaler therapy for asthma in a general practice setting [NCT00235911]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1263>.
66. Raport AstraZeneca do badania SOLO (D5890L00004). Symbicort in the treatment of persistent asthma in adolescents & adults [NCT00238784]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1518>.
67. Raport AstraZeneca do badania STYLE (D5890L00014). Symbicort single inhaler therapy vs. conventional therapy in treatment of persistent asthma [NCT00252824]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1536>.
68. Raport AstraZeneca do badania SYMPHONIE (D5890L00005). A comparison of symbicort single inhaler and conventional best practice for the treatment of persistent asthma in adolescents and adults [NCT00259792]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1521>.
69. Raport AstraZeneca do badania SALTO (D5890L00009). Symbicort single inhaler therapy use in adolescent adults and adults with persistent asthma [NCT00290264]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1526>.
70. Raport AstraZeneca do badania BN-00S-0022. Effect of budesonide / formoterol combination in repeated AMP provocations [NCT00272753]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1264>.
71. Raport AstraZeneca do badania MONO (D5890L00008). Symbicort single inhaler therapy and conventional best standard treatment for the treatment of persistent asthma in adolescents and adults [NCT00242411]. <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1523>.
72. Baker J, Martin P, Parasuraman B. Patient satisfaction with budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma. *Chest*. 2007; 132:509b–5510.
73. Bateman ED, Bantje TA, Joao GM, i in. Early and sustained benefits of budesonide and formoterol in a single inhaler vs fluticasone in moderate asthma. *European Respiratory Journal*. 2001; 18:157s.
74. Bateman ED, Bantje TA, Joao GM, i in. Budesonide/formoterol in a single inhaler improves asthma control more effectively than a higher dose of fluticasone. *European Respiratory Journal*. 2001; 18:21s.
75. Bateman ED, Bantje TA, Joao GM, i in. Symbicort (Budesonide/eformoterol) turbuhaler controls asthma more effectively than fluticasone diskus. *Thorax*. 2001; 56:iii63.
76. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, i in. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur.Respir.J.* 2007; 29(0903-1936 (Print)):56–62.
77. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, i in. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004; 170(8):836–844.
78. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, i in. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy*. 2008; 63(1398-9995 (Electronic)):932–938.
79. Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, i in. Efficacy of fluticasone furoate (FF) as a monotherapy and in combination with vilanterol (VI) over 12 weeks in patients with persistent asthma [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5. 2012*; 40:370s.
80. Boonsawat W. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and rescue therapy in Thailand. *Asian Biomedicine*. 2010; 4(4):571–578.
81. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, i in. Once daily symbicort (budesonide/eformoterol in a single inhaler) is effective in moderate-persistent asthma. *Thorax*. 2001; 56:iii62.
82. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, i in. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid (ICS) fluticasone furoate (FF) in combination with the long-acting beta2 agonist (LABA) vilanterol (VI)

- administered once daily (OD) in patients with asthma [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5. 2012*; 40:370s.
83. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, i in. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients \geq 12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax*. 2013; 68(1468-3296 (Electronic)):513–520.
 84. Chervinsky P, Baker J, Bensch G, i in. Patient-reported outcomes in adults with moderate to severe asthma after use of budesonide and formoterol administered via 1 pressurized metered-dose inhaler. *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(1081-1206 (Print)):463–473.
 85. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, i in. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs*. 2006; 66(0012-6667 (Print)):2235–2254.
 86. Chipps B, Tashkin D, Uryniak T, i in. Post HOC analysis of a budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM PMDI) study: Asthma control and study withdrawal in patients with mild to moderate asthma with versus without fixed airflow obstruction defined using 2 different criteria. *Chest*. 2012; 142(4):
 87. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, i in. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clinical therapeutics*. 2007; 29(5):823–843.
 88. Chipps BE, Tashkin DP, Uryniak T, i in. Efficacy of Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients With Mild to Moderate Asthma With and Without Fixed Airflow Obstruction [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129:AB75.
 89. Creemers JP, Bantje T, Eliraz A, i in. Budesonide/formoterol in a single inhaler once or twice daily provides better control than inhaled fluticasone or budesonide alone in patients with moderate persistent asthma. *European Respiratory Journal*. 2002; 20:387s.
 90. Ericsson K, Bantje TA, Huber R, i in. Symbicort turbohaler is more cost effective than fluticasone diskus in the treatment of asthma. *Thorax*. 2001; 56:iii63.
 91. Raport GlaxoSmithKline do badania SLGF75 (FLIC 14). Salmeterol plus low-dose fluticasone propionate (FP) versus high-dose fluticasone propionate (FP) in naive patients with mild to moderate asthma: effects on pulmonary function, and inflammatory markers of induced sputum. www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SLGF75.
 92. Raport GlaxoSmithKline do badania FLTA3015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Pilot Trial Evaluating Safety and Efficacy of Salmeterol xinafoate and Fluticasone propionate Individually and in Combination in Subjects with Asthma. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/1333.pdf>.
 93. Raport GlaxoSmithKline do badania SMS40081/SLM9009. A multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study comparing the addition of inhaled salmeterol with an increase in the dose of inhaled fluticasone propionate in asthmatic patients on a low or intermediate dose of inhaled steroid. www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/2846.pdf.
 94. Raport GlaxoSmithKline do badania SAS30013. A study to compare the long term effects on airway inflammation of Seretide versus Flixotide in adult subjects with asthma. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/1031.pdf>.
 95. Raport GlaxoSmithKline do badania SAM40031. A 13 month, randomised, double-blind, parallel-group comparison of the efficacy of Seretide. (fluticasone propionate/salmeterol combination Accuhaler) and Flixotide (fluticasone propionate Accuhaler) when down-titrating the inhaled corticosteroid dose in asthmatic adults who have previously received SeretideTM 500/50 mg twice daily for at least 4 weeks. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/23644.pdf>.
 96. Raport GlaxoSmithKline do badania SAM40027. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL): A multi-centre, stratified, randomised, double-blind, parallel-group, step-up comparison of the level of asthma control achieved with salmeterol/fluticasone propionate combination DISKUS (ACCUHALER) dry powder inhaler compared with fluticasone propionate DISKUS (ACCUHALER) alone in adults and adolescents. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/3316.pdf>.
 97. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, i in. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur.Respir.J*. 1999; 14(0903-1936 (Print)):1038–1043.
 98. Keith P, D' UA, Stepner N, i in. Fluticasone/salmeterol combination (FSC) is safe and provides effective long-term (52 week) control in the management of patients with persistent asthma (PA). *European Respiratory Journal*. 2001; 18:176s.
 99. Kelly MM, O'Connor TM, Leigh R, i in. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J.Allergy Clin.Immunol*. 2010; 125(1097-6825 (Electronic)):349–356.
 100. Kempford R, Oliver A, Tombs L, i in. The efficacy of inhaled fluticasone furoate (FF) and vilanterol (VI) administered in combination in asthma is comparable when administered in the morning or evening

- [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5. 2012*; 40:370s.
101. Kempford RD, Oliver A, Bal J, i in. The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. *Respir.Med.* 2013; (1532-3064 (Electronic)):
 102. Kharitonov SA. Effect of symbicort on GR localisation in asthma [NCT00159263]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159263>.
 103. Koenig SM, Murray JJ, Wolfe J, i in. Does measuring BHR add to guideline derived clinical measures in determining treatment for patients with persistent asthma? *Respir.Med.* 2008; 102(0954-6111 (Print)):665–673.
 104. Kosoglou T, Hubbell J, Cutler DL, i in. HPA axis Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate Versus Fluticasone Propionate/Salmeterol Administered via Metered-Dose Inhaler. *Chest.* 2013; (0012-3692 (Print)):
 105. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, i in. Budesonide and formoterol in a single inhaler is more effective than a higher dose of inhaled corticosteroid in mild-moderate persistent asthma. *European Respiratory Journal.* 2001; 18:159s.
 106. O'Byrne P. Efficacy of ciclesonide vs fixed combination of fluticasone propionate/salmeterol vs placebo in patients with mild persistent asthma (12 to 75 y). *ClinicalTrials.gov.* 2005;
 107. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, i in. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir.Med.* 2012; 106(1532-3064 (Electronic)):1487–1493.
 108. Oliver A, Quinn D, Goldfrad C, i in. Combined fluticasone furoate/vilanterol reduces decline in lung function following inhaled allergen 23 h after dosing in adult asthma: a randomised, controlled trial. *Clin.Transl.Allergy.* 2012; 2(2045-7022 (Electronic)):11.
 109. Oliver A, Quinn D, Goldfrad C, i in. The effect of fluticasone furoate alone and in combination with vilanterol on the early asthmatic response 23 hours after dosing In patients with mild persistent asthma: Results from A 28-day randomised, controlled, cross-over study [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012; 185:A2758.
 110. Oliver A, Bjermer L, Quinn D, i in. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination. *Allergy.* 2013; 68(1398-9995 (Electronic)):1136–1142.
 111. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, i in. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013; 1:32–42.
 112. Pauwels R, Durham S, Selroos O. Additive effects of inhaled formoterol and budesonide in reducing asthma exacerbations. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement.* 1998; 53(42):20–23.
 113. Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, i in. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2007; 120(1097-6825 (Electronic)):1036–1042.
 114. Reshetnikova I, Fassakhov R. Steroid-dependent bronchial asthma: How to reduce the dose of oral glucocorticosteroids and improve asthma control. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010; 65:533–534.
 115. Robinson WS, Blaiss MS. Randomized trial to evaluate efficacy and safety of combination budesonide and formoterol and new FDA mandate regarding LABAs. *Hosp.Pract.(1995).* 2010; 38(2154-8331 (Print)):79–81.
 116. Rooklin A, Elkayam D, Weiler J, i in. The fluticasone propionate/salmeterol HFA MDI is significantly more efficacious in treating asthma than placebo HFA MDI, fluticasone propionate CFC MDI or salmeterol CFC MDI. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 107:S100.
 117. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, i in. Symbicort (Budesonide/eformoterol in a single inhaler) is safe and effective in the treatment of asthma. *Thorax.* 2001; 56:iii63.
 118. Rosenwasser LJ, Spector SL, Uryniak T, i in. Relationship between study withdrawal and baseline characteristics in adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2011; 107(5):A36.
 119. Soes-Petersen U, Kava T, Dahle R, i in. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best standard treatment in asthma in an attempted «real life» setting. *Clin.Respir.J.* 2011; 5(1752-699X (Electronic)):173–182.
 120. Stojkovic-Andjelkovic AK, Pajovic DM, Protrka OJ, i in. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol diskhaler in treatment of moderate to severe asthma: comparison of initial high dose, constant medium dose and placebo. *European Respiratory Journal.* 2001; 18:123s.
 121. Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W, i in. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim.Care Respir.J.* 2007; 16(1471-4418 (Print)):155–161.

122. Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, i in. Efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) compared with fluticasone propionate/salmeterol combination (FP/SAL) in adults and adolescents with persistent asthma [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.1 5. 2012*; 40:313s.
123. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, i in. Efficacy and safety of a new single inhaler product containing both budesonide and formoterol in adult asthma. *European Respiratory Journal.* 2000; 16:455s.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)	11
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	13
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	14
Tabela 4.	Wyniki przeszukania w pozostałych bazach informacji medycznych.....	16
Tabela 5.	Dane demograficzne wykorzystane przy szacowaniu populacji z astmą i POChP. Ludność Polski według płci i wieku w 2013 roku [1].....	18
Tabela 6.	Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC [2, 3].....	20
Tabela 7.	Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali CAT [2, 3].....	20
Tabela 8.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej w odniesieniu do pacjentów z astmą oskrzelową	21
Tabela 9.	Dostępność dowodów naukowych dla preparatu FF/VI (92/22) w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	22
Tabela 10.	Zidentyfikowane doniesienia naukowe dla potencjalnych komparatorów	23
Tabela 11.	Dostępność dowodów naukowych dla preparatu FF/VI (92/22) oraz FF/VI (184/22) w populacji z astmą oskrzelową	25
Tabela 12.	Zidentyfikowane doniesienia naukowe dla potencjalnych komparatorów	26
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP.....	59
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji POChP.....	59
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (I).....	60
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do funkcji płuc w populacji POChP (II).....	61
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji POChP.....	62
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP	62
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji POChP	63
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne) w populacji POChP.....	64
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP.....	64
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP.....	65
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane ciągłe).....	66
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji POChP (dane dychotomiczne).....	67
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (dane ciągłe)	68
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (I).....	69
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń w populacji POChP (II).....	69
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zaostrzeń ciężkich i prowadzących do zgonu w populacji POChP.....	70
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP	70

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z POChP	71
Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP	71
Tabela 32. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do poziomu kortyzolu w populacji z POChP	72
Tabela 33. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP	72
Tabela 34. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do SAE i zgonów w populacji z POChP	72
Tabela 35. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP	73
Tabela 36. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z otrzymywaną interwencją w populacji z POChP	76
Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP	78
Tabela 38. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z POChP	81
Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC oznak czynności życiowych w populacji z POChP	82
Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej dla porównania TIO (10) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem wg klasyfikacji układów narządowych w populacji z POChP	82
Tabela 41. SAE z podziałem na zdarzenia w populacji z POChP	88
Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą	93
Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji z astmą	93
Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą	94
Tabela 45. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji z astmą na podstawie badania Corren 2007	94
Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą	95
Tabela 47. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe)	95
Tabela 48. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne)	96
Tabela 49. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)	96
Tabela 50. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)	96
Tabela 51. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)	96
Tabela 52. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC na podstawie badania HZA106827 w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)	97
Tabela 53. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)	97
Tabela 54. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne)	98
Tabela 55. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą	99
Tabela 56. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą	99
Tabela 57. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą	101
Tabela 58. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą	101

Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą.....	104
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą.....	104
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą.....	104
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą.....	105
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe).....	105
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne).....	105
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe).....	105
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne) 24 tyg.....	106
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne).....	106
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą.....	107
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą.....	107
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą.....	108
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/500) vs FP (1000) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą.....	109
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą.....	110
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą.....	110
Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą.....	111
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą.....	111
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe).....	111
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane dychotomiczne).....	111
Tabela 78.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą.....	112
Tabela 79.	Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim w populacji z POChP.....	138
Tabela 80.	Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji z POChP.....	139
Tabela 81.	Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim w populacji z astmą.....	143
Tabela 82.	Definicje punktów końcowych z badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w populacji z astmą.....	144
Tabela 83.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z POChP.....	148
Tabela 84.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z astmą.....	148
Tabela 85.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – populacja POChP.....	156
Tabela 86.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – populacja z astmą.....	157
Tabela 87.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN.....	160
Tabela 88.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad.....	162

Tabela 89. Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych.....	162
Tabela 90. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	163
Tabela 91. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych.....	164

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) przez PLC z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.....	24
Rysunek 2. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) przez VI (22) z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.....	24
Rysunek 3. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) z BUD/FORM (640/18) z dostosowaniem w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.....	24
Rysunek 4. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM w populacji z astmą oskrzelową	26
Rysunek 5. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (92/22) z BDP/FORM w populacji z astmą oskrzelową	27
Rysunek 6. Interpretacja graficzna możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem dla porównania FF/VI (184/22) z FP/SAL w populacji z astmą oskrzelową	27