

## **ANALIZA KLINICZNA**

### **RELVAR ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC ORAZ ASTMY OSKRZELOWEJ**

1.00

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

## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: **Analiza Problemu Decyzyjnego:** październik 2013 r. Dokument podlegał aktualizacji w zakresie: wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacji finansowych, statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w lutym 2014 r. oraz statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w maju 2014 r.

**Analiza Kliniczna:** marzec 2014 r. Dokument podlegał aktualizacji w zakresie dostępności dowodów naukowych w maju 2014 r.

Kierownik projektu: Anita Stożek-Tutro

Autorzy:

Anita Stożek-Tutro (AST)	opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych praktyki klinicznej, analiza sposobów finansowania, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i opis wyników, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja
Paulina Kaźmierska (PK)	opis problemu zdrowotnego, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz informacji medycznych, przeszukanie stron producentów leków, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, analiza efektywności rzeczywistej, opis opracowań wtórnych
Magdalena Kulik (MK)	przeszukanie stron towarzystw, organizacji oraz baz badań klinicznych, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, charakterystyka badań klinicznych, ocena homogeniczności badań klinicznych
Jędrzej Tworzydło (JT)	opis problemu zdrowotnego, charakterystyka interwencji i komparatorów,
Katarzyna Fijał (KF)	poszerzona analiza bezpieczeństwa, definicje punktów końcowych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: Sławomir Siejka (SS)

Korekta językowa: Małgorzata Faron (MF)

Kontrola merytoryczna: Przemysław Ryś (PR), Patrycja Jaros (PJ)

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Nazwa firmy

GSK Services Sp.z o.o  
Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała: Pani Marta Stasiak

# SPIS TREŚCI

<b>KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>14</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>16</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>21</b>
1.1. Cel .....	21
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	21
1.3. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	22
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>23</b>
2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	23
2.1.1. Definicja.....	23
2.1.2. Epidemiologia .....	23
2.1.3. Etiopatogeneza .....	29
2.1.4. Obraz kliniczny.....	30
2.1.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby.....	30
2.1.6. Leczenie .....	32
2.2. Astma oskrzelowa .....	34
2.2.1. Definicja.....	34
2.2.2. Klasyfikacja.....	35
2.2.3. Epidemiologia .....	37
2.2.4. Etiopatogeneza .....	43
2.2.5. Objawy kliniczne .....	44
2.2.6. Rozpoznanie.....	44
2.2.7. Leczenie .....	45
2.2.8. Rodzaje inhalatorów oraz równoważność dawek preparatów z ICS.....	47
2.3. <i>Compliance</i> w terapii POChP i astmy oskrzelowej .....	49
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>50</b>
3.1. Postępowanie terapeutyczne.....	50
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu POChP .....	50
3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej.....	52
3.1.3. Podsumowanie .....	55
3.2. Status rejestracyjny .....	56
3.3. Finansowanie terapii i status refundacyjny.....	57

3.4.	Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	60
3.4.1.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	60
3.4.2.	Astma oskrzelowa.....	61
3.5.	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	63
3.6.	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	64
3.6.1.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	65
3.6.2.	Astma oskrzelowa.....	66
3.7.	Definiowanie problemu decyzyjnego.....	68
3.7.1.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	68
3.7.2.	Astma oskrzelowa.....	69
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI .....</b>	<b>72</b>
4.1.	ICS/LABA (preparaty złożone).....	72
4.1.1.	Flutykazonu furoinian / wilanterol (Relvar Ellipta).....	72
4.1.2.	Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Salmeson) .....	73
4.1.3.	Budezonid / formoterol (Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler).....	74
4.2.	LAMA.....	76
4.2.1.	Bromek tiotropium (Spiriva, Spiriva Respimat).....	76
<b>5.</b>	<b>METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>77</b>
5.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	77
5.1.1.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	77
5.1.2.	Astma oskrzelowa.....	79
5.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	81
5.2.1.	Strategia wyszukiwania .....	81
5.2.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	82
5.2.3.	Selekcja odnalezionych publikacji .....	83
5.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji.....	83
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	84
5.4.	Analiza statystyczna wyników.....	84
5.4.1.	Porównanie bezpośrednie .....	84
5.4.2.	Porównanie pośrednie.....	85
5.5.	Analiza homogeniczności badań klinicznych.....	86
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych .....	86
<b>6.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>87</b>
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	87
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	89

6.2.1.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc .....	89
6.2.2.	Astma oskrzelowa .....	102
<b>7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PRZEWLEKLEJ OBUTRACYJNEJ CHOROBY PŁUC.....</b>	<b>115</b>
7.1.	Porównanie bezpośrednie .....	115
7.1.1.	FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100).....	115
7.1.2.	FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z obciążeniem kardiologicznym .....	121
7.2.	Porównanie pośrednie.....	128
7.2.1.	FF/VI (92/22) z TIO(10) .....	128
7.3.	Podsumowanie .....	137
<b>8.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ASTMY OSKRZELOWEJ.....</b>	<b>138</b>
8.1.	Porównanie bezpośrednie .....	138
8.1.1.	Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100).....	138
8.2.	Porównanie pośrednie.....	146
8.2.1.	FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) .....	146
8.2.2.	FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100).....	155
8.3.	Podsumowanie .....	161
<b>9.</b>	<b>DODATKOWE DANE NA TEMAT ZAOSTRZEŃ.....</b>	<b>162</b>
<b>10.</b>	<b>ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ .....</b>	<b>165</b>
10.1.	Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z POChP.....	165
10.1.1.	Wpływ schematu dawkowania na <i>compliance</i> na podstawie wyników badania Toy 2011 .....	166
10.2.	Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z astmą.....	168
10.2.1.	Wpływ schematu dawkowania na <i>compliance</i> na podstawie wyników badania Price 2010 .....	170
10.2.2.	Wpływ schematu dawkowania na <i>compliance</i> na podstawie wyników badania Wells 2013 .....	171
10.3.	Inhalator Ellipta .....	172
10.3.1.	Depozycja leku a możliwości inhalacyjne pacjentów .....	172
10.3.2.	Inhalator Ellipta w ocenie pacjentów .....	173
<b>11.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>179</b>
11.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	179
11.1.1.	FP/SAL.....	179
11.1.2.	TIO.....	180
11.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	180

11.3. Ocena wpływu FF/VI na funkcję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).....	183
11.4. Bezpieczeństwo terapii FF/VI na podstawie badań długookresowych .....	184
<b>12. OPRACOWANIA WTÓRNE.....</b>	<b>191</b>
<b>13. WNIOSKI .....</b>	<b>196</b>
<b>14. OGRANICZENIA.....</b>	<b>198</b>
<b>15. DYSKUSJA .....</b>	<b>200</b>
<b>16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....</b>	<b>206</b>
<b>17. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>207</b>
<b>18. SPIS TABEL .....</b>	<b>219</b>
<b>19. SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>223</b>
<b>20. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>224</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACh</b>	Leki antycholinergiczne
<b>ACT</b>	Skala do oceny kontroli objawów astmy ( <i>Asthma Control Test</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>aPWV</b>	Aortalna prędkość fali tętna <i>Aortic pulse wave velocity</i>
<b>AQLQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z astmą ( <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>AUC</b>	Pole pod krzywą ( <i>Area under curve</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BD</b>	Bronchodilatator
<b>BDP</b>	Dipropionian beklometazonu ( <i>Beclometasone dipropionate</i> )
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę ( <i>fac. Bis in die</i> )
<b>Bp</b>	Bezpieczeństwo
<b>BP</b>	Ciśnienie tętnicze ( <i>Blood pressure</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>BTS</b>	Brytyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej ( <i>British Thoracic Society</i> )
<b>BUD</b>	Budezonid ( <i>Budesonide</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )

---

<b>CAT</b>	Test oceny POChP ( <i>COPD Assessment Test</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CRQ-SAS</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z POChP ( <i>Chronic respiratory Questionnaire – Self-Administered Standardized</i> )
<b>CTS</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej ( <i>Canadian Thoracic Society</i> )
<b>d</b>	Dzień
<b>DB</b>	Badanie podwójnie zaślepienie ( <i>Double blind study</i> )
<b>DBP</b>	Skurczowe ciśnienie tętnicze ( <i>Systolic blood pressure</i> )
<b>DPI</b>	Inhalator proszkowy ( <i>Dry powder inhaler</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FEV1</b>	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa ( <i>Forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FF</b>	Furoinian flutykazonu ( <i>Fluticasone furoate</i> )
<b>FORM</b>	Formoterol
<b>FP</b>	Propionian flutykazonu ( <i>Fluticasone propionate</i> )
<b>FU</b>	Okres follow-up ( <i>Follow-up</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )
<b>G / GRADE</b>	Skala do oceny siły dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )



<b>GA</b>	Skala do oceny kontroli objawów astmy ( <i>Global Assessment</i> )
<b>GINA</b>	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy ( <i>Global Initiative for Asthma</i> )
<b>GLOW2</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>The GLycopirronium bromide in COPD airWays clinical Study 2</i> )
<b>GOLD</b>	Światowa Inicjatywa Zwalczenia POChP ( <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie ( <i>Head to head</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HH</b>	Inhalator HandiHaler ( <i>HandiHaler</i> )
<b>HPA</b>	Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza ( <i>Hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IC</b>	Pojemność wdechowa ( <i>Inspiratory capacity</i> )
<b>ICS</b>	Glikokortykosteroidy wziewne ( <i>Inhaled corticosteroids</i> )
<b>INHANCE</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Indacaterol vs Tiotropium to Help Achieve New COPD Treatment Excellence</i> )
<b>IS</b>	Wynik/różnica istotna statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych ( <i>Interactive voice response systems</i> )
<b>LABA</b>	Długo działający $\beta_2$ -agoniści ( <i>Long-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i> )

<b>LAMA</b>	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych ( <i>Long-acting muscarinic antagonists</i> )
<b>LSM</b>	Średnia najmniejszych kwadratów ( <i>Least square mean</i> )
<b>LTRA</b>	Antagoniści receptora leukotrienowego ( <i>Leukotriene receptor antagonist</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MID</b>	Minimalna istotna różnica ( <i>Minimally important difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>mMRC</b>	Skala nasilenia duszności MRC ( <i>modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i> )
<b>MOM</b>	Mometazon ( <i>Mometasone</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NAC</b>	Narodowa Rada ds. Astmy ( <i>National Asthma Council</i> )
<b>NC</b>	Wynik nieistotny klinicznie
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHLBI</b>	Narodowy Instytut Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii ( <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	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> )

<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OCS</b>	Doustne glikokortykosteroidy ( <i>Oral corticosteroids</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OL</b>	Otwarta próba kliniczna ( <i>Open label</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju ( <i>Probability</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PEF</b>	Szczytowy przepływ wydechowy ( <i>Peak expiratory flow</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PIFR</b>	Wskaźnik szczytowego przepływu wdechowego ( <i>Peak inspiratory flow rate</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>pMDI</b>	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem ( <i>Pressurized metered dose inhaler</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PRED</b>	Prednizon
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>QD</b>	Raz na dobę ( <i>łac. quaque die</i> )
<b>QOL</b>	Jakość życia ( <i>Quality Of Life</i> )

<b>RABA</b>	Szybko działający $\beta_2$ -agoniści ( <i>Rapid acting <math>\beta_2</math>-agonists</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RI</b>	Okres wstępny ( <i>Run-in</i> )
<b>SABA</b>	Krótko działający $\beta_2$ -agoniści ( <i>Short-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SAL</b>	Salmeterol
<b>SAMA</b>	Krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych ( <i>Short-acting muscarinic antagonists</i> )
<b>SBP</b>	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze ( <i>Diastolic blood pressure</i> )
<b>SBU</b>	Szwedzka Agencja HTA
<b>SCS</b>	Systemowe glikokortykosteroidy ( <i>Systemic corticosteroids</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SF-36</b> <b>(MOS – SF-36)</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> )
<b>s-FEV1</b>	Seria pomiarów FEV1 ( <i>serial FEV1</i> )
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych ( <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> )
<b>SHINE</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy</i> )

<b>SIGN</b>	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>Sk</b>	Skuteczność
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>TDI</b>	Skala nasilenia duszności ( <i>Transition Dyspnea Index</i> )
<b>t-FEV1</b>	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku ( <i>through FEV1</i> )
<b>TH</b>	Test heterogeniczności
<b>TIO</b>	Tiotropium
<b>UC</b>	Kortyzol w moczu ( <i>Urinary cortisol</i> )
<b>UPLIFT</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Wizualna Skala Analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VI</b>	Wilanterol ( <i>Vilanterol</i> )
<b>W</b>	Okres wymywania ( <i>Wash-out</i> )
<b>w.n.</b>	Wartość należna
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )

## KLUCZOWE INFORMACJE

### Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, tj. preparatu złożonego, zawierającego furoinian flutykazonu oraz wilanterol (FF/VI), przeznaczonego do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz w astmie oskrzelowej. W populacji z POChP Relvar Ellipta porównywano względem innego preparatu złożonego z wziewnego glikokortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty (ICS/LABA), tj. propionianu flutykazonu i salmeterolu (FP/SAL) oraz względem długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych tj. tiotropium (TIO), a w populacji z astmą oskrzelową względem FP/SAL i budezonidu/formoterolu (BUD/FORM) w ekwiwalentnych dawkach.

### Wnioski z analizy klinicznej w populacji z POChP

- W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100) w analizach *post-hoc* dotyczących poprawy czynności płuc w ciągu pierwszych czterech oraz pierwszych dwunastu godzin od podania leku. Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi.
- W porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.
- Podobnie, wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji ogólnej z POChP (bez względu na obciążenie kardiologiczne) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianymi interwencjami.
- Terapia złożona FF/VI cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) raportowanymi podczas terapii FF/VI były zdarzenia typowe dla leków z grupy ICS/LABA, np. zapalenie nosogardzieli, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w większości przypadków nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100). Wyjątek stanowiły AE związane z miejscowym działaniem sterydu, które znamienne statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22). Z kolei w grupie FF/VI (92/22) odnotowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia dolegliwości sercowo-naczyniowych, przy czym żadne z raportowanych zdarzeń nie zostało uznane za powiązane z terapią.
- Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10) w odniesieniu do wszystkich raportowanych zdarzeń, w tym także o charakterze kardiologicznym.

- W populacji ogólnej z POChP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10) w odniesieniu do większości ocenianych zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiły infekcje górnych dróg oddechowych oraz AE prowadzące do utraty z badania, których zwiększone prawdopodobieństwo obserwowano wśród pacjentów stosujących FF/VI (92/22).
- Nie stwierdzono istotnego wpływu FF/VI na aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

## ➤ Wnioski z analizy klinicznej w populacji z astmą oskrzelową

- W porównaniu bezpośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad FP/SAL (500/100) w analizie *post-hoc* dotyczącej jakości życia. Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi.
- Aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej z wykorzystaniem metod statystycznych dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18), jak również FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). Niemniej, wyniki analizy jakościowej wskazują, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne przynoszą korzyści stosującym je pacjentom.
- Terapia złożona FF/VI cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia typowe dla leków z grupy ICS/LABA np. zapalenie nosogardzieli, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) oraz placebo (PLC), a także pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000). Wyjątek stanowił kaszel, który występował znamienne rzadziej u chorych stosujących FF/VI (184/22) w porównaniu z FP (1000).
- Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wpływu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000), jak również PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

## Wnioski

**Relvar Ellipta – jedyny dostępny obecnie preparat złożony z grupy ICS/LABA przeznaczony do stosowania raz na dobę – zarówno w populacji z POChP, jak również w populacji z astmą oskrzelową prowadzi do poprawy czynności płuc, zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby oraz polepszenia jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.**

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Relvar Ellipta, tj. złożonego produktu leczniczego zawierającego furoinian flutykazonu oraz wilanterol (FF/VI), przeznaczonego do stosowania w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz z astmą oskrzelową. W populacji z POChP Relvar Ellipta porównywano względem innego preparatu złożonego z wziewnego glikokortykosteroidu i długo działającego  $\beta_2$ -agonisty (ICS/LABA), tj. propionianu flutykazonu i salmeterolu (FP/SAL) oraz względem długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych tj. tiotropium (TIO), a w populacji z astmą oskrzelową względem FP/SAL i budezonidu/formoterolu (BUD/FORM) w ekwiwalentnych dawkach.

### ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących FF/VI z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną. Poszukiwano randomizowanych (RCT) prób klinicznych.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 6960 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z których do dalszej analizy zakwalifikowano 182 pozycje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 16 badań RCT (65 publikacji) dla populacji z POChP oraz 6 badań RCT (17 publikacji) dla populacji z astmą.

#### *POChP*

Wśród szesnastu badań RCT jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100) w populacji docelowej, a dwie inne dotyczyły bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji z POChP dodatkowo obciążonej kardiologicznie. Pozostałe badania uwzględniono w porównaniu pośrednim. Odnalezione badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych, w większości przypadków z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac oceniana w skali Jadad znalazła się w przedziale od niskiej do bardzo dobrej (2–5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

#### *Astma oskrzelowa*

Wśród sześciu badań RCT jedno zawierało porównanie bezpośrednie FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100), pozostałe badania zostały uwzględnione w porównaniach pośrednich. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania FF/VI (184/22) vs BUD/FORM (640/18). Odnalezione badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna prac, oceniana w skali Jadad znalazła się w przedziale od średniej do bardzo



dobrej (3–5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia. Okres interwencji wynosił 12–28 tygodni.

## ■ Wyniki analizy klinicznej dla POChP

### *Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100))*

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiły następujące parametry czynności płuc, w których wykazano znamienne statystycznie przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100):

- **s-FEV1 (0–4 h) [I]** *post-hoc* (MD = 0,04 [0,004; 0,08]),
- **s-FEV1 (0–12 h) [I]** *post-hoc* (MD = 0,05 [0,01; 0,09]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE) nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100). Wyjątek pod tym względem stanowiły **AE związane z miejscowym działaniem sterydu**, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22) (NNT<sub>12 tyg.</sub> = 38 [19; 2245]) oraz **AE kardiowaskularne**, których zwiększone ryzyko obserwowano w grupie FF/VI (92/22) (NNH<sub>12 tyg.</sub> = 33 [18; 141]), przy czym żaden z raportowanych przypadków AE kardiowaskularnych nie został uznany przez badaczy za powiązany z terapią.

### *Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10) w populacji z POChP z obciążeniem kardiologicznym)*

Wyniki analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10), w populacji z POChP oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższonym ryzykiem tych chorób, wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnośnie do AE ogółem, AE prowadzących do utraty z badania, ciężkich AE ogółem (SAE), AE związanych z leczeniem oraz w odniesieniu do zmian aortalnej fali tętna (aPWV: MD = 0,26 [-0,46; 0,98]). SAE o charakterze kardiologicznym w obu grupach należały do zdarzeń rzadkich.

### *Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs TIO (10))*

Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji docelowej z POChP wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. W analizie bezpieczeństwa również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami, z wyjątkiem **AE prowadzących do utraty z badania** (OR = 2,00 [1,15; 3,49]) oraz **infekcji górnych dróg oddechowych** (OR = 2,45 [1,11; 5,38]), których zwiększone ryzyko obserwowano wśród pacjentów stosujących FF/VI (92/22).

## ■ Wyniki analizy klinicznej dla astmy oskrzelowej

### *Wyniki porównania bezpośredniego (FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100))*

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiła analiza (*post-hoc*) odsetka pacjentów uzyskujących **istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12 (wzrost wyniku  $\geq 0,5$  pkt)**, która wykazała statystycznie

istotną przewagę FF/VI nad FP/SAL (OR = 1,39 [1,02; 1,89]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa.

#### *Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18))*

Aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18). Niemniej wyniki analizy jakościowej w oparciu o rezultaty poszczególnych prac wykazały, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne, przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC obserwowano w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,30 [0,18; 0,42]), poprawy jakości życia (AQLQ: MD = 0,30 [0,14; 0,46]) oraz kontroli objawów choroby (ACT: MD = 1,90 [1,22; 2,58]). Podobnie wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM nad PLC w zakresie poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-12 h: MD = 0,33 [0,13; 0,53]<sup>Berger 2010</sup>; MD = 0,38 [0,29; 0,47]<sup>Corren 2007</sup>), a także jakości życia (AQLQ: MD = 0,85 [0,57; 1,13]) oraz kontroli objawów choroby (MD = 33,16 [7,93; 58,39]<sup>Berger 2010</sup>; MD = 18,45 [7,46; 29,44]<sup>Corren 2007</sup>). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania AE pomiędzy FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) a PLC.

#### *Wyniki porównania pośredniego (FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100))*

Dostępne doniesienia naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy ilościowej dla porównania FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). Wyniki analizy jakościowej na podstawie rezultatów poszczególnych badań wskazują, że obie terapie przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Wykazano, że FF/VI (184/22) w porównaniu z FP (1000) przyczynia się do poprawy czynności płuc (s-FEV1 (0-24 h): MD = 0,21 [0,07; 0,34]) oraz zapewnia lepszą kontrolę objawów astmy (ACT: MD = 0,80 [0,01; 1,59]). Wprawdzie w badaniu dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy wyniku FEV1 oraz poprawy kontroli objawów choroby, niemniej wyniki wspomnianej pracy w odniesieniu do innych parametrów dotyczących czynności płuc (w okresie interwencji niezgodnym z kryteriami włączenia) wskazują na przewagę FP/SAL (1000/100) nad FP (1000). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania AE pomiędzy FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) a FP (1000). Wyjątkiem był **kaszel**, który istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (184/22) niż w grupie FP (1000) (OR = 0,22 [0,06; 0,77]).

### ■ Wpływ na zaostrzenia choroby

Wyniki dodatkowej analizy przeprowadzonej na podstawie długoterminowych badań ukierunkowanych na ocenę ryzyka zaostrzeń choroby wykazały, że FF/VI (92/22) w porównaniu z monokomponentami (FF (92) lub VI (22)) prowadzi do istotnej statystycznie redukcji prawdopodobieństwa ich wystąpienia. W populacji z POChP wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad VI (22) w odniesieniu do rocznej częstości umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby ( $p < 0,0001$ ) oraz w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia ( $p = 0,0002$ ). Z kolei w populacji z astmą oskrzelową przewaga FF/VI (92/22) nad FF (92) zaznaczała się w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia astmy ( $p = 0,036$ ) oraz w odniesieniu do średniej częstości poważnych zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta na rok ( $p = 0,014$ ).

## Analiza efektywności rzeczywistej

Kontrola objawów choroby zarówno u pacjentów z POChP jak i z astmą oskrzelową uzależniona jest poziomu *compliance* (stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich). Wykazano, że niski poziom *compliance* znacząco zwiększa m.in. częstość zgonów, zaostrzeń, liczbę hospitalizacji, czy też liczbę wizyt na oddziale ratunkowym. Preparat FF/VI, w przeciwieństwie do pozostałych terapii złożonych zawierających ICS/LABA, może być stosowany raz na dobę, co oznacza znaczne uproszczenie schematu dawkowania. Dostępne badania kliniczne dotyczące astmy i POChP wskazują, że im prostszy schemat dawkowania, tym większa skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym lepsze efekty terapeutyczne. W retrospektywnym badaniu dotyczącym oceny stopnia przestrzegania zaleceń w POChP stwierdzono, że zgodność prowadzonej przez pacjenta terapii z zaleceniami uzależniona jest od stopnia skomplikowania schematu terapeutycznego. W przypadku terapii podawanej raz na dobę około 43% chorych stosuje się do zaleceń, przy czym odsetek ten maleje w miarę wzrostu liczby dawek dobowych ( $p < 0,001$ ). Jednocześnie wzrost odsetka dni, w których pacjenci stosują się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, przyczynia się do redukcji ryzyka hospitalizacji o 2,5% oraz ryzyka wizyt w oddziałach ratunkowych o 1,8%. Również wyniki prac eksperymentalnych i obserwacyjnych, przeprowadzonych w populacji z astmą oskrzelową wskazują, że uproszczenie schematu dawkowania, polegające na podawaniu leku raz na dobę, w sposób znamieny statystycznie zwiększa stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich w porównaniu ze schematami wymagającymi częstszego podawania leku ( $p \leq 0,001$ ).

Korzyści ze stosowania FF/VI, w porównaniu z innymi preparatami ICS/LABA, dotyczą nie tylko zmniejszenia częstości stosowania terapii, ale również związane są z rodzajem inhalatora, za pomocą którego podawany jest FF/VI. Wyniki badania fazy I wskazują, że prowadzenie terapii z zastosowaniem nowego inhalatora DPI – Ellipta – umożliwia dostarczenie stałej dawki leku do płuc (powtarzalność dawki dostarczanej i frakcji cząstek drobnych) niezależnie od stopnia upośledzenia czynności płuc, wynikającego z nasilenia choroby w populacji docelowej. Wykazano, że inhalator Ellipta jest wysoko ceniony przez pacjentów, którzy zwracali uwagę na łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji, brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu i in.), niewielki rozmiar urządzenia, dostępny licznik dawek oraz uproszczenie schematu dawkowania. Łatwość obsługi inhalatora Ellipta przekłada się także na wysoki odsetek pacjentów, którzy poprawnie stosują inhalator (po jednorazowej prezentacji: 95% i 98% pacjentów odpowiednio z astmą i POChP oraz 99% po kilku tygodniach stosowania inhalatora w obu wskazaniach). Ponadto, większość pacjentów preferowała inhalator Ellipta nad inne urządzenia do inhalacji (np. inhalator Diskus, HandiHaler).

## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących preparatu FF/VI. Analiza wyników badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa nie wykazała istotnego wpływu FF/VI na aktywność osi HPA. Wyniki analizy badań długoterminowych wykazały, że ciężkie AE występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

## Wnioski końcowe

W świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie FF/VI stanowi jedyną opcję terapeutyczną z grupy ICS/LABA przeznaczoną do stosowania raz dziennie o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu

bezpieczeństwa. W populacji z POChP zastosowanie FF/VI, podobnie jak technologii opcjonalnych (tj. FP/SAL i TIO), związane było z poprawą w zakresie czynności płuc, kontroli objawów choroby (np. zmniejszenie zapotrzebowania na terapię ratunkową, redukcję liczby zaostrzeń) oraz jakości życia, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa. W populacji z astmą oskrzelową FF/VI, podobnie jak technologie alternatywne, tj. FP/SAL i BUD/FORM, przyczynia się do poprawy czynności płuc, poprawy jakości życia oraz zapewnia kontrolę objawów choroby (np. zmniejszenie zapotrzebowania na terapię ratunkową, redukcję liczby zaostrzeń) przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta** (preparatu złożonego z flutikazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z POChP, z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,
- pacjentów (≥12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS i SABA doraźnie.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Preparaty złożone ICS/LABA stanowią obecnie ugruntowaną opcję terapeutyczną zarówno w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową, jak również w leczeniu pacjentów z POChP. Aktualnie dostępne na rynku farmaceutycznym preparaty złożone ICS/LABA muszą być stosowane dwa razy na dobę. Jednocześnie organizacje oraz towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania), przez co możliwa jest poprawa efektów terapeutycznych, w tym również poprawa kontroli objawów choroby. [3, 4]

Relvar Ellipta to nowy preparat złożony ICS/LABA, który obecnie, jako jedyny spośród wspomnianej grupy leków, może być stosowany przez pacjentów raz na dobę. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że lek ten cechuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną zarówno wśród pacjentów z POChP, jak również wśród pacjentów z astmą oskrzelową. Ponadto, preparat Relvar podawany jest za pomocą nowego inhalatora DPI (Ellipta), którego łatwość użycia zwiększa zdolność pacjentów do prawidłowego zainhalowania leku, bez popełniania krytycznych błędów u ≥95% chorych po pierwszym zastosowaniu.

Biorąc pod uwagę powyżej przytoczone argumenty można stwierdzić, że finansowanie preparatu Relvar Ellipta pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z POChP oraz astmą oskrzelową, a tym samym poprawi ich rokowanie.

### 1.3. Definiowane problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia tabela poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
<b>POChP</b>	
<b>Populacja</b>	Pacjenci dorośli z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela
<b>Interwencja</b>	<b>Relvar Ellipta</b> w dawce 92/22 µg/dobę
<b>Komparator</b>	1 <b>FP/SAL</b> w dawce 1000/100 µg/dobę
	2 <b>TIO</b> w dawce 10 µg/dobę
<b>Punkty końcowe</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czynności płuc (np. FEV1, PEF),</li> <li>2. Kontrola objawów choroby (np. objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia),</li> <li>3. Jakość życia,</li> <li>4. Bezpieczeństwo (np. AE, SAE, AE związane z leczeniem).</li> </ol>
<b>Metodyka badań</b>	RCT
<b>ASTMA</b>	
<b>Populacja</b>	Pacjenci ≥12 r.ż z astmą, u których zalecane jest jednoczesne stosowanie ICS/LABA, tj. takich, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli astmy mimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.
<b>Interwencja</b>	<b>Relvar Ellipta</b>
	FF/VI 92/22 µg/dobę <span style="float: right;">FF/VI 184/22 µg/dobę</span>
<b>Komparator</b>	1 <b>FP/SAL</b> w dawce 500/100 µg/dobę <span style="float: right;"><b>FP/SAL</b> w dawce 1000/100 µg/dobę</span>
	2 <b>BUD/Form</b> w dawce 320/9 µg/dobę i 320/18 µg/dobę <span style="float: right;"><b>BUD/Form</b> w dawce 640/18 µg/dobę</span>
<b>Punkty końcowe</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czynności płuc (np. FEV1, PEF),</li> <li>2. Kontrola objawów choroby (np. objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia),</li> <li>3. Jakość życia,</li> <li>4. Bezpieczeństwo (np. AE, SAE, AE związane z leczeniem).</li> </ol>
<b>Metodyka badań</b>	RCT

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

#### 2.1.1. Definicja

Według definicji GOLD (2013) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związany ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać. [5]

#### 2.1.2. Epidemiologia

##### 2.1.2.1. Zachorowalność

Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na POChP w Polsce. Dostępne dane wskazują, że w ciągu nadchodzących dziesięcioleci problem POChP będzie narastał z powodu ciągłego narażenia na czynniki ryzyka oraz ze względu na starzenie się populacji. [6]

##### 2.1.2.2. Chorobowość na świecie

POChP to jedna z najczęściej występujących (obok astmy) chorób układu oddechowego, której częstość stale się zwiększa. [5, 7] Według danych organizacji WHO (*World Health Organization*) w 2004 roku z powodu POChP cierpiało 64 mln ludności. [8] Wyniki przeglądu systematycznego Rycroft 2012 opracowanego na podstawie badań epidemiologicznych obejmujących 11 krajów wykazały, że częstość występowania POChP mieści się w przedziale od 0,2% do 37% i różni się w zależności od kraju, cech populacji a także w zależności od stosowanych kryteriów diagnozy POChP oraz wykorzystanych metod badawczych. [9] Według danych WHO w 2011 POChP stanowiła czwartą, co do częstości przyczynę raportowanych na świecie zgonów. [10] W 1990 roku była dwunastą, co do częstości przyczyną utraty DALY (suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu oraz lat życia z niepełnosprawnością skorygowaną o stopień niepełnosprawności), która według prognoz na 2030 rok ma przesunąć się na miejsce siódme. [7]

### 2.1.2.3. Chorobowość w Polsce

We wszystkich opisanych poniżej pracach POChP stwierdzano na podstawie badania spirometrycznego. W badaniu Dobosz 2006 oraz Buist 2007 (The BOLD study) do zdiagnozowania POChP wykorzystywano kryteria GOLD, natomiast w publikacji Maciejewski 2008 wykorzystano kryteria PTChP – równoważne kryteriom GOLD.

#### Oszacowanie na podstawie badania Dobosz 2006

Badanie Dobosz 2006 [11] zostało przeprowadzone w przychodni rejonowej „Ogrody” w Bydgoszczy w czasie 8 tygodni. Do badania zgłosiło się 1225 dorosłych bydgoszczan w wieku od 18 do 92 lat (491 mężczyzn oraz 734 kobiet). W pierwszej części badania uczestnicy wypełnili ankietę dotyczącą m.in. palenia papierosów. Następnie wykonano podstawowe pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała) oraz spirometrię, klasyfikując ewentualne zaburzenia oddychania według zaleceń GOLD. [7] Liczbę kobiet i mężczyzn chorych na POChP, z podziałem na stadium zaawansowania choroby, zestawiono w tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.  
Wyniki badania spirometrycznego u wszystkich badanych osób w badaniu Dobosz 2006 [11]

Kategorie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Norma	421	616	1 037
Obturacja	70	118	188
<b>Stopień zaawansowania POChP</b>			
Obturacja lekka	27	44	71
Obturacja umiarkowana	36	63	99
Obturacja ciężka	7	11	18

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, w pierwszej kolejności obliczono odsetki chorych z obturacją umiarkowaną/ciężką w obrębie obu płci. W badaniu nie podano informacji nt. liczby osób z POChP w stopniu bardzo ciężkim, Korzystając z danych demograficznych GUS, otrzymane odsetki pomnożono odpowiednio przez liczbę dorosłych kobiet i mężczyzn w Polsce, otrzymując chorobowość wśród obu płci (Tabela 3, Tabela 4). Szacowaną populację docelową stanowi 0,46 mln osób w wariantcie węższym (pacjenci z ciężką i bardzo ciężką POChP) i 2,14 mln osób w wariantcie szerszym (pacjenci z FEV1 < 80% jako grupa o potencjalnym ryzyku zaostrzeń).

Tabela 3.  
Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Dobosz 2006 (wariant węższy)

Płeć	Odsetek osób z POChP w stadium III	Liczba osób ≥18 lat w Polsce	Liczba osób z POChP z obturacją w stopniu III i IV
Kobiety	1,5%	16 444 779	246 448
Mężczyźni	1,4%	15 028 527	214 256



Płeć	Odsetek osób z POChP w stadium III	Liczba osób $\geq 18$ lat w Polsce	Liczba osób z POChP z obturacją w stopniu III i IV
<b>RAZEM</b>	-	<b>31 473 306</b>	<b>460 704</b>

Tabela 4.  
Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Dobosz 2006 (wariant szerszy)

Płeć	Odsetek osób z POChP z $FEV_1 < 80\%$	Liczba osób w wieku 18 lat i więcej w Polsce	Liczba osób z POChP z obturacją ciężką
<b>Kobiety</b>	7,2%	16 444 779	1 187 430
<b>Mężczyźni</b>	6,3%	15 028 527	948 848
<b>RAZEM</b>	-	<b>31 473 306</b>	<b>2 136 277</b>

### Oszacowanie na podstawie badania Maciejewski 2008

Do badania Maciejewski 2008 [12] kwalifikowano osoby powyżej 40. roku życia, zarejestrowane w NZOZ Medicar w Sierpcu, przy okazji wizyt w przychodni, przez ogłoszenia w lokalnej prasie, telewizji kablowej, listownie oraz telefonicznie. Spośród 2250 zakwalifikowanych osób, zbadano 1960 pacjentów: 1196 kobiet oraz 764 mężczyzn). 290 pacjentów spośród zakwalifikowanych nie wzięło udziału w badaniu z powodu: braku odpowiedzi na zaproszenie (132 osoby), braku zgody na udział w badaniu (42 osoby) oraz braku możliwości poddania się badaniu spirometrycznemu (116 osób). W pierwszej części badania pacjenci wypełnili kwestionariusz dotyczący m.in. palenia tytoniu, objawów ze strony układu oddechowego oraz przebytych chorób płuc. Rozpoznanie POChP dokonywano na podstawie wywiadów, badania fizykalnego oraz wyniku spirometrii. Stopień nasilenia choroby stwierdzano na podstawie wytycznych PTChP. [5] Stan zdrowia badanych pod kątem POChP zestawiono w tabeli (Tabela 5).

Tabela 5.  
Częstość POChP wraz ze stopniem zaawansowania choroby w próbie w badaniu Maciejewski 2008 [12]

Płeć	Kobiety	Mężczyźni
<b>Liczba osób w próbie</b>	1 196	764
<b>Liczba osób z POChP z podziałem na stadium</b>		
<b>Stadium I</b>	31 (2,6%)	24 (3,1%)
<b>Stadium II</b>	44 (3,7%)	50 (6,5%)
<b>Stadium III</b>	8 (0,7%)	21 (2,7%)
<b>Stadium IV</b>	2 (0,2%)	3 (0,4%)

W celu obliczenia populacji docelowej, w pierwszej kolejności skorzystano z danych demograficznych GUS i obliczono liczbę kobiet i mężczyzn w Polsce powyżej 40. roku życia (Tabela 6). Choć populację docelową dla produktu Relvar Elipta we wskazaniu POChP stanowią osoby od 18. roku życia, w obliczeniach uwzględniono tylko te, które ukończyły 40 lat. Chorobowość wśród osób poniżej 40. roku

życia jest bardzo niska [13], a badania spirometryczne wykonuje się zwyczajowo dopiero po ukończeniu 40 lat, zatem błąd szacunku powinien być niewielki.

**Tabela 6.**  
Liczba osób w Polsce >40. roku życia wg GUS (stan na dzień 30 VI 2013 r.)

Płeć	Liczba osób
Kobiety	10 116 595
Mężczyźni	8 498 135

Następnie mnożąc powyższe dane przez częstość występowania POChP dla dwóch wariantów obliczono liczbę osób w populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Szacowana wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem płci

Płeć	Wariant węższy	Wariant szerszy
Kobiety	84 587	332 709
Mężczyźni	266 957	637 731
<b>Suma</b>	<b>351 544</b>	<b>970 439</b>

### Oszacowanie na podstawie badania Buist 2007

W badaniu Buist 2007 [14] przedstawiono wyniki badania BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) przeprowadzonego w 2006 r., obejmującego 9425 osób z 12 miast na świecie (w tym Kraków). Badaniem objęto osoby nie zinstytucjonalizowane,  $\geq 40$  lat, zamieszkujące obszary >150 000 osób.

Ankietowani wypełniali kwestionariusze związane z problemami układu oddechowego, historią palenia papierosów, jakością życia, a następnie zostali poddani badaniom spirometrycznym, pozwalającym na diagnozę POChP z podziałem na stopień nasilenia na podstawie GOLD. [7] W ten sposób uzyskano odsetek osób z POChP w stadium  $\geq II$  z podziałem na grupy wiekowe (Tabela 8), a także chorobowość wśród kobiet i mężczyzn z podziałem na stopnie zaawansowania choroby (Tabela 9).

**Tabela 8.**  
Charakterystyka próbki ze względu na wiek [14]

Płeć	Mężczyźni	Kobiety
Liczba osób w próbce	266	260
<b>Grupy wiekowe</b>	<b>Odsetek osób z POChP w stadium <math>\geq II</math> wg wieku</b>	
<b>40–49</b>	2,10%	2,00%
<b>50–59</b>	10,40%	6,10%
<b>60–69</b>	19,90%	15,30%
<b><math>\geq 70</math></b>	40,40%	15,80%

**Tabela 9.**  
Chorobowość w badanej próbie z podziałem na stadium [14]

Płeć	Mężczyźni	Kobiety
liczba osób	266	260
<b>Chorobowość z podziałem na stadium</b>		
Stadium I	14,4%	8,2%
Stadium II	10,3%	7,8%
Stadium III–IV	3,0%	0,8%

Korzystając z danych demograficznych GUS, znajdujących się w Aneksie będącym załącznikiem do dokumentu głównego, zaczerpnięto informacje o liczbie kobiet i mężczyzn w odpowiednich grupach wiekowych w Polsce (Tabela 10). [15]

**Tabela 10.**  
Dane demograficzne GUS (stan na dzień 30 VI 2013 r.)

Grupy wiekowe	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn
40–49	2 416 077	2 442 776
50–59	2 874 456	2 720 847
60–69	2 339 170	1 950 870
≥70	2 486 892	1 383 642

Jak poprzednio, do obliczeń nie wzięto pod uwagę osób poniżej 40. roku życia, gdyż skutkowałoby to znacznym przeszacowaniem wielkości populacji docelowej.

Mnożąc odpowiednio odsetki osób z POChP w stadium co najmniej II (Tabela 8) przez liczebność osób w Polsce w obrębie każdej grupy wiekowej z uwzględnieniem płci (Tabela 10), oszacowano liczbę kobiet i mężczyzn w Polsce w stadium co najmniej II w kolejnych dekadach życia. Zsumowane wielkości pozwoliły uzyskać liczbę kobiet i mężczyzn z obturacją co najmniej II stopnia (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Liczba osób w Polsce z obturacją co najmniej II stopnia

Płeć	Liczba osób
Kobiety	974 485
Mężczyźni	1 281 481

W kolejnym kroku obliczono udział chorych (również w podziale na płeć) z obturacją stopnia III i IV (dla wariantu węższego) lub z FEV1 < 80% (dla wariantu szerszego) w próbie kobiet i mężczyzn z obturacją stopnia ≥ II. Uzyskane dwie wielkości pomnożone odpowiednio przez liczbę osób w Polsce z obturacją stopnia co najmniej II pozwoliły uzyskać szacowaną populację docelową w obrębie obu płci (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Buist 2007

Płeć	Wariant węższy	Wariant szerszy
Kobiety	90 650	679 873
Mężczyźni	289 056	950 673
Suma	379 706	1 630 546

### Podsumowanie populacji docelowej dla POChP

W wyniku obliczeń wielkości populacji przy pomocy badań przeprowadzonych na terenie Polski otrzymano 3 wartości dla każdego wariantu.

Liczebność populacji docelowej wyznaczonej na podstawie wariantu szerszego (uwzględnienie wszystkich osób z FEV1 <80% jako chorych, którzy potencjalnie mogą mieć zaostrzenia) znacznie odbiega od liczebności wyznaczonej na podstawie wariantu węższego (uwzględnienie osób w stadium 3 i 4 GOLD jako osób o wysokim ryzyku zaostrzeń) i jest z pewnością mocno przeszacowana ze względu na brak uwzględnienia odsetka osób, u których występują zaostrzenia pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

**Tabela 13.**  
Porównanie liczebności populacji docelowej POChP w wariantach węższym i szerszym

Badanie	Wariant węższy	Wariant szerszy
Buist 2007	379 706	1 630 546
Dobosz 2006	460 704	2 136 277
Maciejewski 2008	351 544	970 439

**Tabela 14.**  
Wskaźnik rozpowszechnienia POChP w Polsce w wariantach węższym i szerszym

Źródło danych	Oszacowana populacja chorych na POChP (wariant węższy)	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]	Oszacowana populacja chorych na POChP (wariant szerszy)	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]
Dobosz 2006	460 704	1 464	2 136 277	6 788
Maciejewski 2008	351 544	1 945	970 439	5 213
Buist 2007	379 706	2 101	1 630 546	8 759

Według danych zawartych w wytycznych GOLD [7] większość pacjentów o wysokim ryzyku zaostrzeń ma współczynnik FEV1 < 50%, a ci, którzy doświadczają zaostrzeń, mimo że są jeszcze w stadium umiarkowanym, znacznie szybciej tracą na wartości FEV1. Dodatkowo, preparaty ICS/LABA zazwyczaj stosuje się u pacjentów z ciężką postacią POChP. Wariant szerszy jest bardzo konserwatywnym górnym oszacowaniem populacji docelowej, natomiast do obliczeń populacji docelowej przyjęto wariant węższy. Uwzględniono wszystkie 3 badania w analizie: wariant

podstawowy – oszacowanie na podstawie badania Buist 2007 jako wynik środkowy oraz Dobosz 2006 jako wariant maksymalny analizy i Maciejewski 2008 jako wariant minimalny analizy. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Populacja docelowa POChP na podstawie trzech analizowanych źródeł (wariant węższy wykorzystany w dalszych obliczeniach)

Scenariusz	Liczebność populacji docelowej
Buist 2007 (wariant podstawowy analizy)	379 706
Dobosz 2006 (wariant maksymalny analizy)	460 704
Maciejewski 2008 (wariant minimalny analizy)	351 544

### 2.1.3. Etiopatogeneza

Zachorowanie na POChP może być uzależnione od wielu czynników, wśród których najważniejszym i najlepiej udokumentowanym jest palenie tytoniu. Według danych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) **palenie tytoniu stanowi główny czynnik etiologiczny** około 80% przypadków POChP. [5] Za rozwój tej choroby odpowiedzialne są także zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, które wskazuje się jako czynnik etiologiczny w ok. 19% wszystkich przypadków choroby i w 33% przypadków choroby wśród osób niepalących. [16] Pozostałe czynniki zwiększające ryzyko choroby to:

- infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie,
- nawracające infekcje oskrzelowo-płucne,
- bierne palenie,
- nadreaktywność oskrzeli/astma,
- uwarunkowania genetyczne. [5, 7]

W patogenezie POChP najważniejsze znaczenie mają trzy mechanizmy uszkodzające płuca:

- przewlekły proces zapalny dróg oddechowych,
- proteoliza komórek pęcherzyków płucnych,
- stres oksydacyjny. [5, 7]

Działanie powyższych czynników wywołuje uszkodzenia miększu płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych. Dodatkowo, może wystąpić obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich. Prowadzi to do zwiększenia oporu oskrzelowego i utrudnienia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. [5, 7]

#### 2.1.4. Obraz kliniczny

Do charakterystycznych objawów występujących w przebiegu klinicznym choroby zalicza się: przewlekły kaszel, obecność plwociny  $\geq 3$  mies. oraz postępującą duszność, najczęściej związaną z wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe objawy kliniczne to:

- świszczący oddech lub furczenia,
- ucisk w klatce piersiowej,
- zmęczenie,
- nietypowy wygląd i ruchy klatki piersiowej podczas wdechu,
- spadek masy ciała,
- zaburzenia neurologiczne i psychiczne,
- sinica centralna. [5, 7]

Do istotnych pod względem klinicznym dolegliwości zalicza się także **zaostrzenia choroby**. Definiowane są one jako nagłe pogorszenia stanu zdrowia chorego, objawiające się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszanej plwociny. Zaostrzenia trwają co najmniej 24 h i zmuszają chorego do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Do zaostrzeń choroby dochodzi zwykle jesienią i zimą. Najczęściej wywoływane są przez wirusowe i bakteryjne zakażenia dróg oddechowych. [7, 17, 18]

#### 2.1.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby

##### 2.1.5.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i badań pomocniczych. Diagnostyka w kierunku POChP powinna zostać przeprowadzona u każdego pacjenta  $>40$ . r.ż., u którego występują charakterystyczne objawy choroby i/lub narażenie na znane czynniki ryzyka (Rozdz. 2.1.3). **Złotym standardem** w diagnozowaniu POChP i określeniu stopnia zaawansowania choroby **jest spirometria** z oceną odwracalności obturacji. Badanie spirometryczne wykonuje się po 20–30 min od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj salbutamol). Wynik badania spirometrycznego mierzony współczynnikiem  $FEV_1/FVC < 0,70$  wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza i daje podstawę do zdiagnozowania POChP (opis parametrów spirometrycznych znajduje się w Rozdz.2.2.6). Natomiast wynik współczynnika  $FEV_1/FVC$ , analizowany łącznie z parametrem  $FEV_1$ , pozwala na określenie stopnia ograniczenia przepływu powietrza, które zgodnie z GOLD (2013) może być zaklasyfikowane jako lekkie, umiarkowane, poważne lub bardzo poważne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej (Tabela 16). Dodatkowo, u wybranych pacjentów w rozpoznaniu POChP właściwe jest wykonanie dodatkowych badań pomocniczych, np.: RTG klatki piersiowej, tomografii komputerowej klatki piersiowej, gazometrii krwi tętniczej, oznaczenia poziomu  $\alpha 1$ -antytrypsyny. [5, 7]

Ważnym elementem w rozpoznaniu POChP jest także diagnostyka różnicowa. Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Jest to szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy, gdy na astmę nakładają się objawy kliniczne POChP. Porównanie chorób pod względem cech różnicujących obie jednostki chorobowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17). Innymi chorobami wymagającymi różnicowania z POChP są: niewydolność serca, gruźlica, zarostowe zapalenie oskrzelików, zatorowość płucna, mukowiscydoza, a także choroby śródmiąższowe płuc. [5, 7]

**Tabela 16.**  
Klasyfikacja stopnia ograniczenia przepływu powietrza w POChP według GOLD 2013 [7]

Ograniczenie przepływu powietrza	Kryteria spirometryczne
I. Lekkie	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 ≥ 80% w.n.
II. Umiarkowane	FEV1/FVC < 0,70 50% ≤ FEV1 < 80% w.n.
III. Poważne	FEV1/FVC < 0,70 30% ≤ FEV1 < 50% w.n.
IV. Bardzo poważne	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 < 30% w.n.

**Tabela 17.**  
Różnicowanie POChP i astmy [5, 7]

Cecha	POChP	Astma
Palenie tytoniu w wywiadzie	Często	Rzadko
Wywiad rodzinny	Czasem POChP w rodzinie, rzadko atopia	Często w rodzinie astma lub atopia
Pierwsze objawy choroby	Zazwyczaj po 40. rż.	Zazwyczaj przed 40. r.ż., często już w dzieciństwie
Najczęstsze objawy	Zazwyczaj codziennie: kaszel, skąpe wykrztuszenie, stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Zazwyczaj brak objawów lub napadowo, lub codziennie w astmie ciężkiej: duszność, suchy kaszel, świst
Duszność w nocy	Rzadko	Często
Spirometria	Stale obniżony FEV1/FVC; wartość ta może się poprawiać w wyniku leczenia, ale nigdy nie wraca do normy	W czasie objawów obniżone wartości FEV1 i FEV1/FVC; możliwa norma w okresie remisji lub w wyniku leczenia
Dobowa zmienność PEF	Zazwyczaj brak	Często
Pojemność dyfuzyjna płuc	Prawidłowa lub obniżona w rozedmie	Prawidłowa lub podwyższona
Morfologia	Możliwa poliglobulia lub anemia	Możliwa eozynofilia
Gazometria krwi tętniczej	Początkowo prawidłowa, w miarę postępu choroby obniżenie PaO <sub>2</sub> i zwiększenie PaCO <sub>2</sub>	Zazwyczaj prawidłowe wartości; obniżenie PaO <sub>2</sub> w ciężkim napadzie astmy
RTG klatki piersiowej	Możliwe cechy rozedmy, przewlekłego zapalenia oskrzeli, nadciśnienia płucnego	Najczęściej prawidłowe
Stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone

### 2.1.5.2. Ocena zaawansowania choroby

W 2001 roku GOLD wprowadziła nowy podział zaawansowania POChP, który oprócz zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV1, uwzględnia także nasilenie duszności wg skali mMRC (*modified Medical Research Council*), innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT (*COPD Assessment Test*) oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. [5, 7] Na podstawie sumarycznego zestawienia wyników z poszczególnych skal, chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby. Kategoria A dotyczy pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei kategoria D określa pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń. [5, 7] Charakterystykę poszczególnych kategorii zawarto w tabeli poniżej (Tabela 18), natomiast szczegółowy opis skal mMRC i CAT zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

**Tabela 18.**  
Charakterystyka stopnia nasilenia POChP według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych [5, 7]

Kategoria	Obturbacja oskrzeli	Duszność / objawy choroby	Liczba zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach	Ryzyko wystąpienia zaostrzeń
A	FEV1 $\geq$ 50% w.n.	MRC $\leq$ 1 / CAT < 10	$\leq$ 1	niskie
B	FEV1 $\geq$ 50% w.n.	MRC $\geq$ 2 / CAT $\geq$ 10	$\leq$ 1	niskie
C	FEV1 < 50% w.n.	MRC $\leq$ 1 / CAT < 10	$\geq$ 2	wysokie
D	FEV1 < 50% w.n.	MRC $\geq$ 2 / CAT $\geq$ 10	$\geq$ 2	wysokie

### 2.1.6. Leczenie

POChP ma charakter nieodwracalny i postępujący, zwłaszcza przy ciągłym narażeniu na czynniki szkodliwe. Rozpoznanej choroby nie da się wyleczyć, niemniej poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia można spowolnić jej postęp, a także poprawić komfort życia pacjenta. Na postępowanie terapeutyczne w POChP składa się: **leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz inne środki terapeutyczne wspomagające leczenie**. Wprowadzenie leczenia farmakologicznego ma na celu łagodzenie symptomów choroby, poprawę wskaźników wentylacyjnych, redukcję ilości i natężenia zaostrzeń oraz poprawę ogólnej wydolności organizmu. Niemniej w zahamowaniu progresji choroby obok leczenia farmakologicznego ważną rolę odgrywają: profilaktyka, właściwa edukacja i rehabilitacja oddechowa. [5, 7]

#### 2.1.6.1. Leczenie nefarmakologiczne

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w POChP wiele uwagi poświęca się właściwej edukacji pacjentów oraz profilaktyce. Zasadnicze znaczenie dla chorych na POChP ma poznanie natury choroby oraz zrozumienie wpływu czynników ryzyka odpowiedzialnych za jej postęp. Działanie edukacyjne powinno skupiać się na **nakłonieniu chorego do zaprzestania lub ograniczenia palenia tytoniu**. Wykazano bowiem, że zaprzestanie palenia tytoniu sprzyja



spowolnieniu rocznego ubytku FEV<sub>1</sub>, a tym samym wpływa na przedłużenie życia pacjenta. [5, 19, 20] Równie istotnym elementem mającym wpływ na spowolnienie postępu choroby ma ograniczenie ekspozycji na szkodliwe działanie pyłów, gazów i innych cząstek chemicznych w miejscu pracy bądź zamieszkania. [5, 7] Ponadto, w ramach profilaktyki zaleca się **szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom**.

Zdaniem ekspertów klinicznych wszyscy pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP powinni rozpocząć **rehabilitację oddechową**, której celem jest łagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Rehabilitacja oddechowa powinna obejmować takie elementy, jak: trening ruchowy i fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapię oraz edukację pacjenta i jego rodziny. Wykazano, że dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia poprawia ogólne efekty terapii oraz zmniejsza częstość zaostrzeń. [5, 7]

#### 2.1.6.2. Leczenie farmakologiczne

Wybór środka farmakologicznego zależy od stopnia nasilenia choroby, dostępności leku, kosztów terapii oraz jego indywidualnych preferencji. Leczenie zwykle ma charakter stopniowany, tzn. w miarę postępu choroby stosuje się leczenie o większym nasileniu, często w postaci wielolekowych terapii złożonych. Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu stabilnej postaci POChP odgrywają  $\beta$ 2-mimetyki i leki cholinolityczne. Stosowanie ICS w leczeniu POChP ma mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia astmy, niemniej leki te, stosowane u pacjentów z ciężkim POChP, w sposób istotny zmniejszają ryzyko zaostrzeń. [5, 7]

W łagodnej POChP zwykle stosuje się monoterapię SABA lub SAMA, u pacjentów z umiarkowaną POChP zwykle wystarczające jest leczenie za pomocą LABA lub LAMA, a u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby zalecana jest terapia złożona ICS/LABA lub monoterapia LAMA. Alternatywnie w leczeniu POChP mogą być stosowane złożone schematy terapeutyczne z wykorzystaniem długo działających  $\beta$ 2-mimetyków, cholinolityków oraz ICS i/lub inhibitorów fosfodiesterazy. Jednoczesne zastosowanie leków z różnych grup pozwala uzyskać większą poprawę stanu zdrowia pacjenta, przy zastosowaniu mniejszych dawek. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych, które pojawiają się podczas stosowania maksymalnych dawek w monoterapii. [5, 7] Najczęściej stosowane grupy leków w POChP przedstawiono poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Najczęściej stosowane grupy leków w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 7]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi	
$\beta$ 2-mimetyki	SABA	Wziewna	fenoterol, salbutamol	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LABA	Wziewna	formoterol, salmeterol	
Cholinolityki	SAMA	Wziewna	bromek ipratropium, bromek oksytropium	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi
LAMA	Wziewna	bromek akolidyny, bromek tiotropium	
Metyloksantyny	Doustna	teofilina	Stosowane jako leki alternatywne w każdej postaci choroby
ICS/LABA	Wziewna	flutykazonu furoinian / wilanterol, flutykazonu propionian / salmeterol; budezonid / formoterol	Zmniejszają ryzyko zaostrzeń u pacjentów z ciężką postacią POChP
Inhibitory PDE-4	Doustna	roflumilast	Stosowane jako terapia wspomagająca w połączeniu z długo działającymi lekami rozkurczającym oskrzela
Mukolityki	Wziewna	N-acetylocysteina, bromheksyna,	Stosowane jako terapia wspomagająca POChP. Uptyniają i zmniejszają lepkość śluzu w drogach oddechowych i ułatwiają odkształcanie

### 2.1.6.3. Inne metody terapeutyczne

W leczeniu POChP stosowana jest także tzw. terapia wspomagająca w przypadku niewydolności oddechowej będącej następstwem zaostrzenia lub zaawansowanego stadium choroby. Wśród nich znajduje się tlenoterapia, mechaniczna wentylacja, leczenie chirurgiczne (np. wycięcie pęcherzy rozemnowych, operacyjne zmniejszenie objętości płuc, przeszczepienie płuc). [5, 7]

### 2.1.6.4. Leczenie zaostrzeń POChP

Leczenie zaostrzeń jest zróżnicowane, w zależności od stopnia nasilenia symptomów choroby:

- łagodne zaostrzenie POChP – wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, głównie poprzez zwiększenie dawek SABA i SAMA.
- umiarkowane zaostrzenie POChP – może być leczone w warunkach ambulatoryjnych, do terapii podstawowej włączane są glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i/lub antybiotyki.
- ciężkie zaostrzenie POChP – wymaga hospitalizacji pacjenta i ciągłego monitorowania podstawowych parametrów życiowych; intensyfikacja terapii polega na podawaniu: tlenu, SABA i/lub SAMA w nebulizacji, dożylnych glikokortykosteroidów, teofiliny lub antybiotyków. [5, 7]

## 2.2. Astma oskrzelowa

### 2.2.1. Definicja

Astma oskrzelowa to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych. Przewlekły stan zapalny związany jest z nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, które następują głównie w nocy i nad ranem. Opisywanym napadom zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli, ustępująca samoistnie lub po zastosowaniu leczenia. [21]

## 2.2.2. Klasyfikacja

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez GINA astmę klasyfikuje się ze względu na etiologię, stopień kontroli astmy, stopień nasilenia astmy oraz fenotyp.

### Klasyfikacja ze względu na etiologię

Możliwość klasyfikacji etiologicznej jest ograniczona, ponieważ u części chorych nie udaje się znaleźć czynnika środowiskowego wywołującego chorobę. Mimo to próba zidentyfikowania środowiskowej przyczyny astmy powinna być wykonana w trakcie wstępnej oceny klinicznej. [21]

### Klasyfikacja ze względu na stopień kontroli

W klasyfikacji astmy określa się, w jakim stopniu zastosowane leczenie umożliwia kontrolę objawów choroby. Według tej klasyfikacji astmę można podzielić na: kontrolowaną, częściowo-kontrolowaną oraz niekontrolowaną (Tabela 20). [21] Poza stopniem kontroli choroby powinno się również ocenić ryzyko wystąpienia zaostrzeń, niestabilności choroby, pogorszenia czynności płuc oraz zdarzeń niepożądanych. Do czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem powyższych zdarzeń należą: niski stopień kontroli astmy, częste zaostrzenia w przebiegu minionego roku, hospitalizacja z powodu astmy, niska FEV1, ekspozycja na dym tytoniowy oraz stosowanie wysokich dawek leków. [21]

Tabela 20.  
Klasyfikacja astmy uwzględniająca stopień kontroli [21]

Cechy	Kontrolowana (wszystkie kryteria spełnione)	Częściowo kontrolowana (≥1 kryterium spełnione)	Niekontrolowana (≥3 cechy astmy częściowo kontrolowanej)
<b>Ocena aktualnej kontroli klinicznej (preferencyjnie &gt;4 tyg.)</b>			
<b>Objawy w ciągu dnia</b>	Brak lub ≤2/tydzień	>2/tydzień	>2/tydzień
<b>Ograniczona aktywność</b>	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
<b>Objawy nocne / przebudzenia</b>	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
<b>Leczenie doraźne</b>	Brak lub konieczne ≤2/tydzień	Konieczne >2/tydzień	Konieczne >2/tydzień
<b>Czynność płuc<sup>a</sup> (PEF lub FEV1)</b>	Prawidłowa	<80% wartości należnej lub maksymalnej (jeśli jest znana)	<80% wartości należnej lub maksymalnej (jeśli jest znana)
<b>Ocena przyszłego ryzyka (zaostrzenia, niestabilność choroby, pogorszenie czynności płuc, zdarzenia niepożądane)</b>			

a) Bez stosowania bronchodilatatorów.

### Klasyfikacja ze względu na stopień nasilenia choroby

Ciężkość astmy oceniana jest na podstawie objawów klinicznych, stopnia obturacji oskrzeli oraz parametrów czynnościowych płuc. W klasyfikacji tej astmę można podzielić na: sporadyczną, przewlekłą o charakterze łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim (Tabela 21). [22]

**Tabela 21.**  
**Klasyfikacja ze względu na stopień ciężkości choroby przed rozpoczęciem leczenia [22]**

Oceniany parametr	Astma sporadyczna	Astma przewlekła łagodna	Astma przewlekła umiarkowana	Astma przewlekła ciężka
Objawy astmy	<1/tyg.	>1/tyg. ale <1/dzień	codziennie	codziennie
Zaostrzenia	krótkotrwałe	mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	częste
Objawy nocne	<2/mies.	>2/mies.	>1/tyg., konieczność codziennej inhalacji SABA	częste, ograniczenie aktywności fizycznej
FEV1 lub PEF	≥80% wartości należnej	≥80% wartości należnej	60–80% wartości należnej	≤60% wartości należnej
Zmienność PEF lub FEV1	<20%	20–30%	>30%	>30%

### Klasyfikacja ze względu na fenotyp:

Poszczególne rodzaje astmy, określane jako fenotypy, są heterogeniczne pod względem sposobu manifestacji choroby, czynników wywołujących zaostrzenia oraz odpowiedzi na leczenie. Różnice te wynikają z interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi pacjenta a czynnikami środowiskowymi. Według tej klasyfikacji astmę można podzielić na:

- astmę alergiczną – ekspozycja na alergeny prowadzi do reakcji alergicznej, na skutek której uwolnione zostają mediatory prozapalne prowadzące do skurczu oskrzeli,
- astmę wywołaną infekcjami układu oddechowego – rinowirusy wywołujące przeziębienie są najczęstszą przyczyną zaostrzeń; ponadto za zaostrzenia astmy odpowiadają także: wirus RSV, wirus pseudogrypy, wirus grypy i koronawirusy,
- astmę wysiłkową – symptomy skurczu oskrzeli związanego z wysiłkiem fizycznym są najbardziej intensywne ok. 5–10 minut po zakończeniu ćwiczeń; do najczęstszych objawów należą: świzczenie, kaszel, duszności, a u dzieci także ból klatki piersiowej i dyskomfort,
- astmę aspirynową – 5–10% pacjentów doświadcza zaostrzeń po zażyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); reakcja zaczyna się w ciągu godziny po zażyciu aspiryny lub innych NLPZ, a do jej objawów należą wodnisty nieżyt nosa, łzawienie oczu oraz skurcz oskrzeli,
- astmę związaną z refluksem żołądkowo-przełykowym – prawdopodobnie napady wywołane są nadreaktywnością oskrzeli na skutek zarzucania treści pokarmowej z przełyku do dróg oddechowych lub w wyniku odruchu z nerwu błędnego na skutek podrażnienia receptorów w błonie śluzowej przełyku,
- astmę wywołaną przez czynniki psychosocjalne, takie jak stres, silne emocje czy zaburzenia psychiczne. [21, 23–25]

## 2.2.3. Epidemiologia

### 2.2.3.1. Zachorowalność

Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na astmę oskrzelową w Polsce. Dostępne dane wskazują, że w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na tę chorobę, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. [26]

### 2.2.3.2. Chorobowość na świecie

Astma oskrzelowa jest jedną z najpowszechniej występujących chorób przewlekłych. Według danych WHO astmą dotkniętych jest około 235 milionów osób na świecie, natomiast według autorów raportu GINA liczba ta może wynosić nawet 300 milionów. [21, 27] Astma jest chorobą występującą na całym świecie, niezależnie od stopnia rozwoju cywilizacyjnego danego kraju, ale częstość jej występowania jest różna w poszczególnych populacjach – chorobowość wynosi od 1% w Makau (Chiny) i Indonezji do ponad 18% w Szkocji. [21] Częstość występowania astmy jest najwyższa w społeczeństwach o wysokim wskaźniku urbanizacji i zachodnim stylu życia. Ponieważ udział ludności miejskiej w populacji światowej cały czas się zwiększa, przewiduje się, że do 2025 r. liczba chorujących wzrośnie o kolejne 100 milionów. Szacuje się, że astma powoduje 250 tysięcy zgonów rocznie, a 15 milionów lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. *disability-adjusted life years*; DALY) rocznie jest traconych w wyniku niepełnosprawności spowodowanej astmą. [21, 28]

### 2.2.3.3. Chorobowość w Polsce

#### Oszacowanie na podstawie danych GUS

W celu oszacowania liczby chorych na astmę skorzystano z badania GUS, którego wyniki zawarto w raporcie „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” oraz liczby ludności Polski według płci i wieku w roku 2013, znajdujących się w Aneksie będącym załącznikiem do dokumentu głównego. W badaniu GUS, które objęło około 24,5 tys. wylosowanych gospodarstw domowych, zbadano 41 818 osób, mieszkających na obszarach miejskich i wiejskich całego kraju. Dane dotyczące liczby osób deklarujących astmę w danych kategoriach wiekowych w 2009 roku przedstawia Tabela 22. [15, 29]

Tabela 22.  
Deklarowane występowanie astmy wśród ludności Polski w 2009 roku na podstawie danych GUS [29]

Astma	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
<b>Mężczyźni [tys.]</b>									
<b>Obecnie</b>	50	43,1	48,5	51,9	44,7	94,2	103,3	91,6	46,1
<b>W przeszłości</b>	8	19,5	24,3	13,7	17,3	12,8	5	4,7	6,8
<b>Nie określono</b>		0	2,3	3,2	0	0	0	0	0

Astma	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
<b>Nigdy</b>	976,7	1 183,8	3 003,8	2 785,3	2 351,3	2 665,7	1 445,1	864,1	308,7
<b>Kobiety [tys.]</b>									
<b>Obecnie</b>	17,5	46,6	49,6	42,3	64,6	148,4	124,4	108	64,3
<b>W przeszłości</b>	2,8	5,8	9,7	27,7	2,8	12,9	15	14,1	2,5
<b>Nie określono</b>		0	0	0	0	1,8	1,2	0,6	0
<b>Nigdy</b>	965,6	1 147,5	2 939,3	2 721	2 352,9	2 843,9	1 784,4	1 416,7	806,2

Na podstawie powyższych danych oszacowano odsetki Polaków w danych kategoriach wiekowych deklarujących, iż obecnie cierpią na astmę (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Odsetek osób deklarujących astmę w Polsce oszacowany na podstawie danych GUS

Wiek:	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
<b>Mężczyźni</b>	4,83%	3,46%	1,58%	1,82%	1,85%	3,40%	6,65%	9,54%	12,75%
<b>Kobiety</b>	1,78%	3,88%	1,65%	1,52%	2,67%	4,94%	6,47%	7,02%	7,37%

Korzystając z danych GUS dotyczących liczby ludności Polski według płci i wieku w 2013 roku, znajdujących się w Aneksie będącym załącznikiem do dokumentu głównego, obliczono liczbę ludności w Polsce w poszczególnych przedziałach wiekowych (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Ludność Polski według płci i wieku w roku 2013 dla rozpatrywanych kategorii wiekowych

Wiek:	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
<b>Kobiety</b>	554 126	1 061 068	2 826 063	3 049 178	2 416 077	2 874 456	2 339 170	1 470 893	1 015 999
<b>Mężczyźni</b>	583 394	1 110 293	2 926 675	3 132 343	2 442 776	2 720 847	1 950 870	941 325	442 317
<b>Suma</b>	1 137 520	2 171 361	5 752 738	6 181 521	4 858 853	5 595 303	4 290 040	2 412 218	1 458 316

W kolejnym kroku, przy założeniu, że odsetek osób deklarujących astmę dla przedziału wiekowego 12–14 lat będzie taki sam jak w przypadku przedziału wiekowego 10-14 lat, dla każdej grupy wiekowej wyznaczono liczbę osób deklarujących astmę jako iloczyn odsetka deklarujących astmę i liczby ludności Polski (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Populacja osób deklarujących astmę w Polsce

Wiek:	12-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	RAZEM
<b>Kobiety</b>	9 836	41 208	46 746	46 213	64 487	141 944	151 259	103 234	74 832	<b>679 760</b>
<b>Mężczyźni</b>	28 191	38 393	46 137	57 024	45 246	92 438	129 731	89 781	56 391	<b>583 332</b>
<b>Suma</b>	38 027	79 602	92 883	103 237	109 733	234 382	280 991	193 015	131 223	<b>1 263 092</b>

Jak wynika z pracy Komorowski 2012 [30] (szczegółowo opisanej poniżej), spora część osób cierpiących na astmę oskrzelową nie zdaje sobie sprawy z choroby. Na podstawie powyższego badania obliczono współczynniki będące stosunkiem populacji cierpiących na astmę do populacji deklarujących chorobę (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Współczynnik populacja faktyczna / deklarowana chorych na astmę [30]**

13-14 lat	20-44 lata
2,16	2,66

Założono, że powyższy współczynnik będzie taki sam powyżej 15. roku życia jak w grupie wiekowej 20–44 lata analizowanego badania. Mnożąc powyższe współczynniki przez liczbę osób deklarujących astmę (Tabela 25), otrzymano wielkość rzeczywistej populacji osób chorych na astmę. Wyniki przedstawia Tabela 27.

**Tabela 27.**  
**Oszacowana faktyczna populacja chorych na astmę w Polsce**

12-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	RAZEM
82 257	211 653	246 965	274 495	291 770	623 198	747 126	513 206	348 909	<b>3 339 579</b>

### Oszacowanie na podstawie pracy Komorowski 2012

W pracy Komorowski 2012 [30] przedstawiono analizę wyników badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006–2008 w 9 ośrodkach w Polsce: Warszawa, Lublin, Białystok, Gdańsk, Poznań, Wrocław, Katowice, Kraków oraz obszar wiejski w okolicach Zamościa. W badaniu wzięły udział 20 454 osoby w trzech grupach wiekowych: 6–7 lat, 13–14 lat oraz 20–44 lata. W pierwszym etapie badania ankieterzy zbierali indywidualne wywiady, natomiast w drugim etapie część respondentów poddano badaniu ambulatoryjnemu. Odsetek osób deklarujących astmę w całej badanej populacji wyniósł 4,6%. Podczas badania ambulatoryjnego lekarze, w oparciu o kryteria GINA [21], rozpoznali astmę u 10,6% badanych. Wśród zdiagnozowanych pacjentów 66,9% nie wiedziało wcześniej o swojej chorobie (astma nierozpoznana). Jednocześnie u 39% badanych, którzy deklarowali chorobę, diagnozę tę zweryfikowano negatywnie (nadrozpoznawalność astmy). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki badania (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Wyniki badania ECAP [30]**

Kategoria	13-14 lat	20-44 lata
<b>Ankieta</b>		
Odsetek chorych – miasta	6,50%	4,20%
Odsetek chorych – wieś	3,70%	2%
<b>Badanie laboratoryjne</b>		
Odsetek chorych – miasta	11,40%	9,80%
Odsetek chorych – wieś	11,00%	7%

Korzystając z danych GUS dotyczących liczby ludności Polski według płci i wieku w 2013 roku, znajdujących się w Aneksie będącym załącznikiem do dokumentu głównego, obliczono liczbę ludności w poszczególnych przedziałach wiekowych zarówno dla wsi, jak i dla miast (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
**Liczba ludności ze względu na miejsce zamieszkania wg GUS (stan w dniu 30 IV 2013)**

Przedział wiekowy	12-14 lat	15-100 lat
Ludność Polski – wieś	533 095	12 661 811
Ludność Polski – miasto	604 425	20 058 539

Założono, że chorobowość w przedziale wiekowym 12–14 lat będzie taka sama, jak w przedziale 13-14 lat, oraz że chorobowość dla osób powyżej 15. roku życia będzie taka sama, jak w przedziale 20–44 lat. Korzystając z odsetków osób deklarujących astmę i osób faktycznie chorych, obliczono liczbę Polaków dla odpowiednich kategorii wiekowych.

**Tabela 30.**  
**Oszacowana populacja Polski oraz populacja deklarująca i faktycznie cierpiąca na astmę oskrzelową – na podstawie badania Komorowski 2012 [30]**

Kategoria wiekowa	12-14	15+	Suma
Ludność Polski	1 137 520	32 720 350	<b>33 857 870</b>
Chorobowość deklarowana	59 012	1 095 695	<b>1 154 707</b>
Chorobowość faktyczna	127 545	2 902 711	<b>3 030 256</b>

### Oszacowanie na podstawie pracy Kowalski 2004

Badanie Kowalski 2004 [31] miało charakter wywiadu telefonicznego, przeprowadzonego w 3018 losowo wybranych gospodarstwach domowych w Polsce w grudniu 2000 roku. W 425 rodzinach przynajmniej jedna osoba chorowała na astmę, z czego w 14,1% z nich były dwie osoby chorujące. Na wszystkie pytania ankietera opowiedziało 300 chorych (239 dorosłych i 61 dzieci). Na podstawie wyników badania oszacowano, iż odsetek osób deklarujących astmę wyniósł 4,76%.



**Tabela 31.**  
Wyniki badania opisanego w publikacji Kowalski 2004 [31]

Kategoria	Wyniki
Gospodarstwa, w których występowała astma	425
Liczba gospodarstw, w których występowało dwóch chorych	60
Liczba chorych	485
Liczba wszystkich osób z wszystkich gospodarstw	10 180
Odsetek chorych	4,76%

Korzystając z danych GUS obliczono, iż w 2013 roku liczba ludności Polski powyżej 12. roku życia wynosiła 33 857 870, co daje 1 612 822 Polaków deklarujących astmę. Jednak ze względu na spory odsetek chorych nieświadomy swojej choroby użyto współczynników z pracy Komorowski 2012 [30] (Tabela 26), określających stosunek osób deklarujących astmę do osób faktycznie chorujących i oszacowano, że Polaków cierpiących na astmę jest łącznie 4 227 382.

**Tabela 32.**  
Oszacowanie populacji na podstawie publikacji Kowalski 2004

Rodzaj oszacowania	Populacja
Astma deklarowana	1 612 822
Astma faktyczna	4 227 382

### Liczba osób ze wskazaniami do leczenia preparatami ICS/LABA

W celu odnalezienia prawidłowości związanych ze wskazaniami do stosowania terapii ICS/LABA dokonano analizy zaleceń leczenia chorych z astmą (Rozdz. 3.1.2).

Publikacja Doboszyńska 2008 [32] zawiera dane dotyczące rodzajów terapii stosowanych u 3305 pacjentów z astmą oskrzelową (55,5% kobiet i 44,5% mężczyzn) rozpoznaną przez lekarzy rodzinnych. Badanie przeprowadzono, wysyłając ankiety do lekarzy oraz pacjentów, a także dokonując badania spirometrycznego u pacjentów. Lekarze udzielili odpowiedzi m.in. na temat ciężkości choroby oraz stosowanego leczenia (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Leki używane przez chorych na astmę [32]

Używane leki	Tak	Nie	Brak danych
SABA, leczenie doraźne	2 456 (74%)	679 (20%)	170 (6%)
LABA, regularnie	2 214 (67%)	1 091 (33%)	-
ICS	2 738 (83%)	567 (17%)	-
LTRA, regularnie	836 (25%)	2 469 (75%)	-
Metyloksantyny, regularnie	699 (21%)	2 606 (79%)	-

Używane leki	Tak	Nie	Brak danych
SCS, regularnie	444 (13%)	2 861 (87%)	-

Publikacja zawiera informację, iż nieliczna grupa pacjentów stosowała LABA bez ICS. Według wytycznych klinicznych LABA nie powinny być jednak podawane w monoterapii, ponieważ nie hamują one procesu zapalnego w oskrzelach. Ponadto, długotrwała monoterapia LABA wiąże się z ryzykiem ciężkich zaostrzeń astmy oraz zgonów. W związku z tym, standardem nowoczesnej farmakoterapii astmy jest stosowanie LABA wyłącznie w terapii skojarzonej z odpowiednią dawką ICS. [33] Założono zatem, że pacjenci stosujący LABA bez ICS to również pacjenci ze wskazaniem do stosowania ICS + LABA. Zatem populację docelową analizy stanowi 66,99% osób z objawami astmy.

### Podsumowanie populacji docelowej dla astmy

Z uwagi na fakt, iż niekontrolowana astma w znacznym stopniu utrudnia życie pacjenta, założono że osoby, u których nie rozpoznano astmy oskrzelowej, są to osoby z astmą skąpo objawową lub w mniejszym stopniu astmą przewlekłą łagodną, które z powodu braku świadomości o chorobie nie poddają się żadnemu leczeniu. Przy tym założeniu, zasadnym wydaje się wyznaczenie populacji docelowej analizy jako iloczynu populacji osób deklarujących astmę i odsetka osób podejmujących leczenie, które przyjmują ICS/LABA. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki operacji dla trzech opcji analizy, gdzie wariantem podstawowym jest liczebność populacji oszacowana na podstawie danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski w 2009 [29], wariantem maksymalnym analizy jest oszacowanie na podstawie publikacji Kowalski 2004 [31], natomiast wariantem minimalnym niniejszej analizy jest oszacowanie na podstawie pracy Komorowski 2012 [30] (Tabela 36).

**Tabela 34.**  
Wskaźnik rozpowszechnienia astmy w Polsce

Źródło danych	Oszacowana populacja chorych na astmę	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]
GUS	3 339 579	9 864
Komorowski 2012	3 030 256	8 950
Kowalski 2004	4 277 382	12 486

**Tabela 35.**  
Populacja docelowa analizy na podstawie trzech analizowanych źródeł [29–31]

Scenariusz	Liczebność populacji docelowej
GUS Stan zdrowia ludności w 2009 (wariant podstawowy analizy)	846 138
Kowalski 2004 (wariant maksymalny analizy)	1 080 420
Komorowski 2012 (wariant minimalny analizy)	773 531

## 2.2.4. Etiopatogeneza

Czynniki ryzyka astmy dzielą się na osobnicze i środowiskowe. Czynniki osobnicze predysponują do rozwoju astmy, natomiast czynniki środowiskowe przyczyniają się do rozwoju astmy u osób predysponowanych, oraz wyzwalają objawy choroby.

Do czynników osobniczych zalicza się:

- genetyczną predyspozycję do atopii, nadreaktywności oskrzeli, nadprodukcji mediatorów prozapalnych, równowaga pomiędzy limfocytami Th1 i Th2,
- otyłość,
- płeć – płeć męska jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy u dzieci (<14 r.ż.), natomiast płeć żeńska u dorosłych,
- rasa czarna. [21, 24]

Z kolei wśród czynników środowiskowych wymienia się:

- alergeny (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, pleśń, pyłki roślin),
- wirusowe infekcje układu oddechowego (wirus RSV, wirus grypy rzekomej) przebyte w dzieciństwie,
- czynniki związane z pracą zawodową, np. izocyjaniany, sole platyny, produkty pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, które pobudzają produkcję przeciwciał IgE,
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne),
- zanieczyszczenie powietrza,
- dieta,
- status społeczno-ekonomiczny. [21, 24]

Dokładny mechanizm patogenezy nie został jeszcze wyjaśniony. Wiadomo jednak, że u podłoża astmy leży przewlekły stan zapalny dróg oddechowych. Proces zapalny jest stały (nawet jeśli objawy choroby występują epizodycznie), powodując ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Stan zapalny wiąże się z naciekiem mastocytów, eozynofili oraz limfocytów T, które wydzielają mediatory prozapalne (m.in. cytokiny, chemokiny, histaminę), przyczyniające się do powstawania objawów choroby. [21] W przebiegu choroby obserwuje się również zmiany strukturalne dróg oddechowych, powstające w następstwie przewlekłego stanu zapalnego, zwane przebudową (*remodeling*). Obejmują one; włóknienie podnabłonkowe, spowodowane odkładaniem włókienek kolagenu i proteoglikanów pod błoną podstawną nabłonka oskrzeli; zgrubienie ściany oskrzeli, spowodowane hipertrofią i hiperplazją mięśni gładkich; nadmierne wydzielanie śluzu na skutek zwiększenia ilości komórek kubkowych i gruczołów śluzowych; oraz procesy angiogenezy. [21, 34] Głównym zaburzeniem czynnościowym w astmie, występującym u 90–100% chorych w okresach objawowych, jest nadreaktywność oskrzeli, prowadząca do zwężenia ich światła. Obturacja następuje w odpowiedzi na różne bodźce, które u zdrowej osoby nie wywołałyby reakcji. [21, 35] Ograniczenie przepływu powietrza może być spowodowane zaburzoną czynnością mięśni gładkich, obrzękiem

oskrzeli, nadmiernym wydzielaniem śluzu, prowadzącym do tworzenia czopów śluzowych, lub przebudową oskrzeli. [21]

### 2.2.5. Objawy kliniczne

Astma charakteryzuje się zmiennymi objawami klinicznymi. Wśród nich, jako podstawowy, wskazuje się duszność, przez niektórych pacjentów odczuwana jako ściskanie w klatce piersiowej, o charakterze napadowym i zmiennym nasileniu. Charakterystyczne są również świszczący oddech oraz suchy napadowy kaszel. Alergiczny nieżyt nosa i inne objawy typowe dla chorób alergicznych mogą występować u pacjentów z astmą o podłożu alergicznym. Objawy przedmiotowe, takie jak świsty, furczenia czy wydłużony oddech, są obserwowane głównie w momencie wystąpienia napadów, które najczęściej pojawiają się w nocy lub nad ranem, i ustępują samoistnie lub pod wpływem leku rozszerzającego oskrzela (bronchodilatatora). Objawy kliniczne astmy mogą występować tylko w trakcie epizodów zaostrzeń, a chory pomiędzy napadami może nie wykazywać żadnych objawów. [24]

### 2.2.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby następuje w oparciu o objawy przedmiotowe i wyniki badań pomocniczych. [24]

Ponieważ objawy kliniczne astmy mają zmienny charakter, badanie przedmiotowe układu oddechowego może nie wykazać nieprawidłowości. Najczęściej występującą nieprawidłowością jest świszczenie stwierdzone podczas osłuchiwania pacjenta, będące zjawiskiem potwierdzającym obturację oskrzeli. Pozostałe objawy kliniczne mogą być nieobecne, jeżeli pacjent jest badany poza okresem napadowym. Do postawienia pełnej diagnozy niezbędne jest wykonanie badań czynnościowych płuc, w szczególności odwracalności obturacji. Parametry czynnościowe płuc oznaczane w postępowaniu diagnostycznym w kierunku rozpoznawania astmy u chorych po 5. r.ż. to:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV1),
- natężona pojemność życiowa (*Forced Vital Capacity*, FVC),
- szczytowy przepływ wydechowy (*Peak Expiratory Flow*, PEF),
- nadreaktywność oskrzeli (badania przeprowadzane z podaniem leku lub badania prowokacyjne z podaniem środków drażniących oskrzela). [21]

Spirometria jest zalecanym badaniem u pacjentów z podejrzeniem astmy, pozwalającym na wykrycie ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz stwierdzenie odwracalności obturacji. W trakcie badania spirometrycznego, wykonywanego za pomocą spirometru, mierzone są m.in. nasiloną objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) oraz natężona pojemność życiowa płuc (FVC). Próbę polegającą na wykonaniu natężonego wydechu należy powtórzyć co najmniej trzykrotnie, a otrzymaną wartość należy porównać do wartości należnej, dobranej indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego wieku, płci, rasy oraz wzrostu. Stosunek FEV1/FVC powinien

wynosić >80%, a u dzieci >90%. Niższe wartości wskazują na ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Zmiana FEV1 o  $\geq 12\%$  oraz 200 ml w stosunku do wartości przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela przemawia za rozpoznaniem astmy. [21]

Pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF), wykonywany za pomocą pikfłometru, może być pomocny w rozpoznaniu, kontrolowaniu (szczególnie u pacjentów słabo odczuwających objawy) oraz wykrywaniu środowiskowych przyczyn objawów astmatycznych. Ponieważ zakres wartości należnych jest zbyt duży, powinno się porównywać wynik PEF do najlepszego wyniku uzyskanego w okresie pomiędzy zaostrzeniami lub w okresie, gdy pacjent przyjmował pełne leczenie. Dobowa zmienność PEF przekraczająca 20% lub wzrost PEF o  $\geq 20\%$  po inhalacji leku bronchodilatoryjnego przemawia za rozpoznaniem astmy. [21]

U pacjentów z prawidłową funkcją płuc, u których występują objawy kliniczne astmy, należy ocenić nadreaktywność oskrzeli poprzez wykonanie **próby prowokacyjnej**. Badanie to polega na wykonaniu pomiaru spirometrycznego przed i po podaniu wziewnej metacholiny lub histaminy, które u osób z nadreaktywnością oskrzeli powodują ich silny skurcz. Za istotne kliniczne uznawane jest zmniejszenie wartości FEV1 o co najmniej 20%. Pod względem klinicznym badanie nadreaktywności oskrzeli stosowane jest raczej do wykluczenia choroby, a nie jej potwierdzenia, ze względu na niewielką swoistość metody. [21]

### 2.2.7. Leczenie

Cele leczenia astmy wynikają z przyjęcia definicji, że jest ona chorobą przewlekłą, w której dochodzi do stopniowo rozwijającego się przewlekłego zapalenia dróg oddechowych. Podstawowym celem leczenia astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom. [21, 24] Pozostałe cele leczenia to:

- utrzymanie normalnej aktywności życiowej,
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie możliwie zbliżonym do normalnego,
- zapobieganie zaostrzeniom choroby,
- unikanie działań niepożądanych leków przeciwastmatycznych,
- niedopuszczenie do zgonu na skutek astmy. [24]

Na postępowanie terapeutyczne w astmie oskrzelowej składa się wiele wzajemnie powiązanych elementów, w tym m. in.: rozwinięcie partnerskiej relacji pomiędzy lekarzem i pacjentem, identyfikacja czynników ryzyka i redukcja ekspozycji na nie, ocena kontroli astmy, opracowanie i wdrożenie planu leczenia, monitorowanie pacjenta oraz leczenie zaostrzeń. [21] Ponadto, w całym procesie terapeutycznym bardzo ważną rolę odgrywa edukacja pacjenta w zakresie pełnego zrozumienia problemu zdrowotnego, rozpoznawania sytuacji, które mogą prowadzić do zaostrzeń, dostępności poszczególnych metod leczenia w danym kraju oraz prawidłowej techniki przyjmowania leków. [24, 36] Zgodnie z aktualnymi standardami wybór leczenia farmakologicznego powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli choroby oraz uprzednio stosowanego leczenia. Preferowanym

sposobem podania leków przeciwastmatycznych jest droga wziewna, ponieważ zapewnia szybsze działanie leku niż ich podawanie inną drogą (np. doustną). Ponadto, bezpośrednie dostarczenie substancji leczniczej do dróg oddechowych istotnie zmniejsza ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. [21, 24] Leki stosowane w astmie dzieli się na dwie kategorie: leki kontrolujące chorobę oraz leki doraźne.

**Leki kontrolujące astmę** to leki przyjmowane codziennie, długoterminowo, pozwalają uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy dzięki działaniu przeciwzapalnemu. Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu astmy oskrzelowej odgrywają ICS (wziewne glikokortykosteroidy) i OCS (doustne glikokortykosteroidy) ze względu na fakt, iż są najskuteczniejszymi lekami o działaniu przeciwzapalnym w tym wskazaniu. Obok nich w leczeniu przewlekłym astmy oskrzelowej wykorzystywane są: LTRA, preparaty złożone ICS/LABA, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, kromony oraz przeciwciała anti-IgE. [21] Przewlekłe leczenie astmy oskrzelowej rozpoczyna się zwykle od niskich dawek ICS, a w przypadku niedostatecznej kontroli objawów podlega intensyfikacji polegającej na zwiększeniu dawki ICS oraz dodaniu preparatu z grupy LABA. Szczegółowe zestawienie leków wykorzystywanych w astmie oskrzelowej zamieszczono poniżej (Tabela 36). [21, 24]

**Leki doraźne (objawowe)** to leki stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Zaliczają się do nich: szybko działające  $\beta$ 2-agoniści (RABA), leki przeciwocholinergiczne, krótko działające preparaty teofiliny oraz doustne preparaty krótko działających  $\beta$ 2-agonistów (SABA). [21]

W leczeniu zaostrzeń astmy, objawiających się epizodami postępującego nasilenia duszności, kaszlu, świszczenia oraz ściskania w klatce piersiowej, stosuje się powtarzane inhalacje szybko działającego  $\beta$ 2-agonisty (RABA), suplementację tlenu oraz systemowe CS. [21, 24]

Tabela 36.

Leki stosowane w astmie oskrzelowej z podziałem na leki kontrolujące chorobę oraz leki doraźne [21, 24]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady	Uwagi
<b>Leki kontrolujące astmę</b>			
<b>ICS</b>	Wziewne	beklometazon, budezonid, cyklozonid, flutykazonu propionian	Powszechnie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej
<b>ICS/LABA</b>	Wziewne	flutykazonu furoinian/ wilanterol, flutykazonu propionian /salmeterol; budezonid / formoterol, beklometazon / formoterol	Powszechnie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej
<b>LTRA</b>	Doustnie	montelukast, zafirlukast, zileuton	Najskuteczniejsze w terapii dodanej do innych LPA
<b>CS</b>	Doustnie / dożylnie	prednizon, prednizolon i metyloprednizolon	Stosowane w celu opanowania zaostrzeń oraz ciężkich przypadków astmy źle kontrolowanej

Grupa leków	Droga podania	Przykłady	Uwagi	
Inne	Metyloksantyny	Doustnie	teofilina	Może przynieść korzyści w sytuacji, gdy ICS nie zapewniają dostatecznej kontroli
	Kromony	Wziewnie	kromoglikan sodowy, nedokromil sodu	Słabe działanie przeciwzapalne Zapobiegają skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny
	Przeciwciała monoklonalne anty-IgE	dożylnie	omalizumab	Poprawiają kontrolę ciężkiej astmy IgE-zależnej, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie dawki GKS
<b>Leki doraźne</b>				
RABA	Wziewne	salbutamol, terbutalina, fenoterol, lewabuterol HFA, reproterol i pirbuterol, formoterol	stosowane do znoszenia bronchospazmu w czasie napadu astmy oraz do zapobiegania skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny	
OCS	Doustnie	prednizon, prednizolon i metyloprednizolon	Stosowane w celu opanowania zaostrzeń oraz ciężkich przypadków astmy źle kontrolowanej	
Antycholinergiki	Wziewne	ipratropium i bromek oksytropium	Alternatywa dla pacjentów doświadczających AE po RABA	
Inne	Metyloksantyny	Doustnie	teofilina	Lek ma korzystny wpływ na napęd oddechowy
	SABA	Doustnie	fenoterol, salbutamol	Wskazane u pacjentów u których niemożliwe jest stosowanie inhalacji

LPA – leki przeciwastmatyczne

## 2.2.8. Rodzaje inhalatorów oraz równoważność dawek preparatów z ICS

### 2.2.8.1. Rodzaje inhalatorów

Leczenie wziewne polega na podaniu substancji leczniczej w postaci aerozolu bezpośrednio do układu oddechowego zwykle za pomocą urządzenia nazywanego inhalatorem. W przypadku leczenia chorób układu oddechowego zaletami tej drogi podania są: uzyskanie większego miejscowego stężenia substancji, szybki początek działania, mniej ogólnoustrojowych efektów działania leku oraz możliwość stosowania mniejszych dawek niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Oprócz wspomnianych zalet dostępne na rynku farmaceutycznym inhalatory mają także swoje wady, dlatego przy wyborze rodzaju inhalatora należy uwzględnić szereg czynników, m.in.: wiek i styl życia pacjenta, współpracę, parametry wentylacyjne, nasilenie choroby oraz preferencje pacjenta. [37] Typy inhalatorów stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego zostały zebrane i opisane w tabeli poniżej (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Inhalatory stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego [37]**

Inhalator	Szczegóły
<b>pMDI</b> (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>lek w postaci zawiesiny lub roztworu cząsteczek w gazie nośnikowym – hydrofluoroalkanu (HFA),</li> <li>niezbędna synchronizacja uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu,</li> <li>skuteczność leków zależy od opanowania prawidłowej techniki stosowania inhalatora,</li> <li>konieczne wstrząśnięcie przed użyciem z powodu rozdziału leku i nośnika,</li> <li>leki podawane przez pMDI: salbutamol, fenoterol, formoterol, salmeterol, bromek ipratropium, bromek tiotropium, flutykazonu propionian, budezonid, cyklezonid, beklometazon, mometazon, kromoglikan disodowy.</li> </ul>
<b>DPI</b> (inhalator proszkowy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>cząsteczki leku opłaszczone nośnikiem, najczęściej laktozą,</li> <li>konieczne jest wykonanie silnego wdechu,</li> <li>dostępne różne konstrukcje inhalatorów DPI,</li> <li>w Polsce dostępne są: Aerolizer, Breezhaler, Cyclohaler, Dysk, Easyhaler, HandiHaler, Novolizer, Turbuhaler, Twisthaler,</li> <li>leki podawane przez DPI: salbutamol, formoterol, salmeterol, indakaterol, bromek tiotropium, flutikazon propionianu, budezonid.</li> </ul>
<b>Inhalatory (nebulizatory) pneumatyczne i ultradźwiękowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lek w postaci roztworu lub zawiesiny cząsteczek,</li> <li>proces nebulizacji polega na wytworzeniu aerozolu z roztworu leku za pomocą fali ultradźwiękowej lub sprężonego gazu, i dostarczeniu leku do dróg oddechowych,</li> <li>urządzenia o dużym rozmiarze (w porównaniu z innymi typami inhalatorów),</li> <li>czasochłonna inhalacja,</li> <li>leki podawane przez nebulizatory: salbutamol, fenoterol, bromek ipratropium, flutykazonu propionian, budezonid i inne (np. antybiotyki).</li> </ul>
<b>Inhalator „miękkiej mgły”</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kombinacja technologii pMDI i nebulizatora pneumatycznego,</li> <li>większa depozycja płucna niż w przypadku inhalatorów pMDI,</li> <li>leki podawane przez inhalator „miękkiej mgły”: fenoterol, bromek ipratropium, salbutamol, tiotropium.</li> </ul>

### 2.2.8.2. Równoważność dawek preparatów z ICS

W zależności od stopnia zaawansowania choroby ICS mogą być stosowane w dawce niskiej, średniej lub wysokiej, zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej w połączeniu z LABA. Należy pamiętać, że poszczególne rodzaje ICS różnią się pomiędzy sobą mocą i biodostępnością. Skuteczność leku jest również zależna od typu zastosowanego inhalatora i jego skuteczności w dostarczeniu substancji do dróg oddechowych. Równoważne dawki ICS (ustalone na podstawie badań empirycznych) oraz równoważne dawki produktów złożonych (wg obwieszczenia MZ oraz ChPL) przedstawiono poniżej (Tabela 38 Tabela 39). [21]

**Tabela 38.**  
**Równoważność dawek ICS na podstawie badań empirycznych z podziałem na dawkę niską, średnią oraz wysoką [21]**

Substancja	Dawka niska [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Dawka średnia [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Dawka wysoka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
<b>Beklometazon CFC</b>	200–500	>500–1 000	>1 000–2 000
<b>Beklometazon HFA</b>	100–250	>250–500	>500–1 000
<b>Budezonid</b>	200–400	>400–800	>800–1 600
<b>Cyklezonid</b>	80–160	>160–320	>320–1 280
<b>Flutykazonu propionian</b>	100–250	>250–500	>500–1 000
<b>Mometazon</b>	200	$\geq 400$	$\geq 800$



**Tabela 39.**  
**Równoważność dawek na podstawie obwieszczenia MZ oraz ChPL poszczególnych produktów leczniczych [38–42]**

Substancja	Dawka niska [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Dawka średnia [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Dawka wysoka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
Flutykazonu furoinian / Wilanterol	92/22	92/22	184/22
Flutykazonu propionian / Salmeterol	200/100	500/100	1000/100
Budezonid / Formoterol	200/12–400/24	400/12–800/24	800/24
Beklometazon / Formoterol	-	400/24	-

### 2.3. Compliance w terapii POChP i astmy oskrzelowej

*Compliance* to zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. O stopniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych decyduje wiele czynników zależnych od indywidualnych cech danego pacjenta, ale także od otaczającego go środowiska, rodzaju terapii oraz stopnia współpracy między lekarzem a pacjentem. Najczęściej występującymi i zarazem najważniejszymi formami nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są: pomijanie pojedynczych dawek leków oraz przedwczesne zakończenie terapii. Stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza jest warunkiem powodzenia terapii chorób przewlekłych. Bez stałej obecności cząsteczek leku w organizmie nie można liczyć na jego pełne działanie. [43, 44] Poziom *compliance* znacznie różni się pomiędzy badaniami randomizowanymi oraz obserwacyjnymi. Niejednokrotnie zdarza się, że w badaniach RCT dotyczących astmy i POChP już na etapie ustalonych kryteriów włączenia wymaga się od pacjentów utrzymywania *compliance*  $\geq 80\%$  z zastrzeżeniem możliwości wykluczenia pacjenta z badania w razie nie spełnienia tego warunku. [45] Dane pochodzące z badań obserwacyjnych odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że *compliance* kształtuje się najczęściej na poziomie 10-40%. [46] Zagadnienie *compliance* jest szczególnie istotne w aspekcie efektywności terapii POChP i astmy w związku z czym zostało szczegółowo omówione w Rozdz. 10.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Postępowanie terapeutyczne

##### 3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu POChP

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z POChP przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 dokumenty zawierające rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 40). Odnalezione dokumenty prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego, stąd też – analizę odnalezionych rekomendacji – przeprowadzono w sposób zbiorczy. [5, 7, 18, 47, 48]

**Tabela 40.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ (aktualizacji)	Ref.
<b>Polskie wytyczne</b>			
<b>PTChP</b> (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP	2012	[5]
<b>Zagraniczne wytyczne</b>			
<b>GOLD</b> (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania POChP	2013 (2014) <sup>a</sup>	[7, 48]
<b>NICE</b> (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Wytyczne dotyczące leczenia POChP u pacjentów dorosłych	2010 (2013)	[18, 47]

a) W toku prac nad dokumentem opublikowano aktualizację wytycznych GOLD. Analizę wytycznych dostosowano do aktualnego dokumentu wytycznych GOLD 2014.

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na fakt, że obok właściwie dobranej terapii istotną rolę w leczeniu POChP odgrywa zaprzestanie palenia oraz edukacja (poprawne używanie inhalatora, rozpoznawanie objawów choroby, unikanie czynników wywołujących zaostrzenia, itd.) i stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*). Ponadto, wytyczne PTChP oraz GOLD prezentują szereg zaleceń dotyczących wtórnej profilaktyki POChP, która obejmuje aktywność fizyczną, rehabilitację oddechową oraz szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom. Wytyczne jako główny cel leczenia POChP wskazują spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wybór właściwej terapii uzależniają od aktualnego stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Wytyczne PTChP i GOLD opierają się na

klasyfikacji zaawansowania POChP opracowanej przez GOLD, która została przestawiona w Rozdz. 2.1.5.2 (Tabela 18). Wytyczne NICE opierają swoją klasyfikację zaawansowania POChP jedynie na wartościach wskaźnika FEV1, niemniej poszczególne stopnie zaawansowania POChP odpowiadają tym z klasyfikacji GOLD. We wszystkich dokumentach w ramach algorytmu postępowania terapeutycznego wyodrębniono preferowane oraz alternatywne opcje terapeutyczne. W poniższym opisie skupiono się na prezentacji preferowanych form leczenia, natomiast alternatywne opcje przedstawiono w formie opisu tabelarycznego ze względu na fakt, iż jest ono stosowane w szczególnych sytuacjach klinicznych, np. przeciwwskazaniach do rekomendowanej formy leczenia. (Tabela 41). [5, 7, 18, 47, 48]

Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń (**kategoria A**) zalecają doraźne stosowanie szybko działających leków rozszerzających oskrzela (SABA lub SAMA). U pacjentów z bardziej nasilonymi objawami choroby wytyczne zalecają wprowadzenie leczenia przewlekłego. Wśród pacjentów o umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP (**kategoria B**) rekomendowane jest stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela (LABA lub LAMA). W przypadku pacjentów z ciężką postacią POChP (**kategoria C**) wytyczne zalecają zastosowanie terapii złożonej z ICS oraz długo działającego  $\beta$ 2-mimetyku wziewnych (LABA) lub monoterapii preparatem z grupy długo działających cholinolityków wziewnych (LAMA). Zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z najcięższą postacią choroby, tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (**kategoria D**), nieznacznie się różnią w zależności od organizacji. PTChP i GOLD zalecają terapię złożoną z ICS oraz LABA i/lub LAMA, natomiast NICE wyłącznie terapię trójskładnikową: ICS, LABA i LAMA. Ponadto, wszystkie wytyczne na każdym etapie leczenia dopuszczają zgodnie stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych. Wymienione w wytycznych preparaty należące do poszczególnych grup leków zebrano poniżej (Tabela 42). [5, 7, 18, 47, 48]

**Tabela 41.**  
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w POChP [5, 7, 18, 47, 48]

	Wytyczne	A	B	C	D
PTChP	Preferowane	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA
	Alternatywne	LABA lub LAMA lub SABA + SAMA	LABA + LAMA	LABA + LAMA lub ICS + LABA	ICS + LABA lub ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + inhibitor PDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4
	Pozostałe opcje <sup>a</sup>	teofilina	SABA i/lub SAMA lub teofilina	Inhibitor PDE-4 lub SABA i/lub SAMA lub teofilina	Karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub teofilina
GOLD	Preferowane	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA i/lub LAMA
	Alternatywne	LABA lub LAMA lub SABA + SAMA	LABA + LAMA	LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4 lub LABA + inhibitor PDE-4	ICS + LABA + LAMA lub ICS + LABA + inhibitor PDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE-4
	Pozostałe opcje <sup>a</sup>	teofilina	SABA i/lub SAMA	SABA i/lub SAMA lub	Karbocysteina lub

Wytyczne	A	B	C	D
		lub Teofilina	Teofilina	SABA i/lub SAMA lub Teofilina
<b>Preferowane</b>	SABA lub SAMA	LABA lub LAMA	ICS + LABA lub LAMA	ICS + LABA + LAMA
<b>NICE Alternatywne</b>	x	x	LABA + LAMA	x
<b>Pozostałe opcje<sup>a</sup></b>	x	x	x	x

a) produkty z tej kategorii mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi opcjami z kategorii Preferowane lub Alternatywne

**Tabela 42.**  
Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [5, 7, 18, 47, 48]

Grupa leków	Preparaty
<b>SAMA</b>	bromek ipratropium, bromek oksytropium
<b>SABA</b>	fenoterol, levalbuterol, lewalbuterol, salbutamol, terbutalina
<b>LABA</b>	formoterol, salmeterol, aformoterol, indakaterol, tulobuterol
<b>LAMA</b>	bromek acclidinium, bromek glikopironium, bromek tiotropium
<b>ICS/LABA</b>	budezonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, mometazon/formoterol, flutykazon/wilaterol
<b>Inhibitory PDE-4</b>	roflumilast

### 3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego u pacjentów z astmą oskrzelową przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 43), które zasadniczo prezentują spójny algorytm postępowania terapeutycznego, stąd też analizę odnalezionych rekomendacji przeprowadzono w sposób zbiorczy. [21, 22, 49–53]

**Tabela 43.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w astmie

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>Polskie wytyczne</b>			
Nie odnaleziono wytycznych			
<b>Zagraniczne wytyczne</b>			
<b>GINA</b> ( <i>Global Initiative for Asthma</i> )	Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie u dzieci i dorosłych	2006 (2012)	[21, 22]
<b>BTS/SIGN</b> ( <i>British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )	Wytyczne dotyczące leczenia astmy	2012	[49]
<b>CTS</b> ( <i>Canadian Thoracic Society</i> )	Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia astmy u dzieci i dorosłych	2010 (2012)	[50, 51]

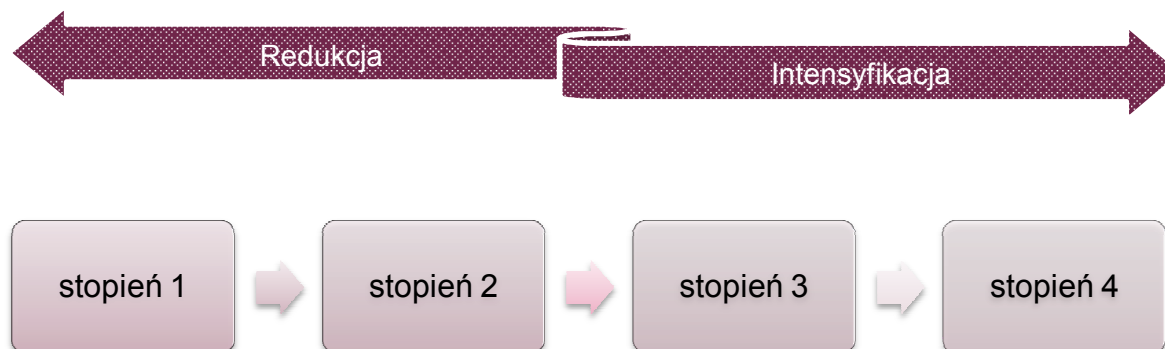
Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>NAC</b> (National Asthma Council Australia)	Wytyczne postępowania w leczeniu astmy	2006	[52]
<b>NHLBI</b> (National Heart, Lung, and Blood Institute)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy	2007	[53]

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na fakt, że obok właściwie dobranej terapii istotą rolę w leczeniu astmy oskrzelowej odgrywa edukacja (poprawne używanie inhalatora, rozpoznawanie objawów choroby, unikanie czynników wywołujących zaostrzenia, itd.) oraz stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*). Wytyczne jako główny cel leczenia astmy wskazują uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. W przypadku niewystarczającej kontroli objawów leczenie powinno ulec intensyfikacji (*step up*), natomiast jeśli kontrola objawów astmy utrzymuje się przez  $\geq 3$  mies., intensywność leczenia powinna ulec zmniejszeniu (*step down*). Wytyczne praktyki klinicznej wybór właściwej terapii uzależniają od stopnia kontroli objawów astmy oraz dotychczas stosowanego leczenia. We wszystkich dokumentach na algorytm postępowania terapeutycznego składają się rekomendacje dotyczące preferowanych oraz alternatywnych opcji terapeutycznych. W poniższym opisie skupiono się na prezentacji preferowanych form leczenia, natomiast leczenie alternatywne na poszczególnych etapach przedstawiono jedynie w formie opisu tabelarycznego ze względu na fakt, iż jest ono stosowane w szczególnych sytuacjach klinicznych, np. przeciwwskazaniach do rekomendowanej formy leczenia. (Tabela 44). [21, 22, 49–53]

Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów dotychczas nieleczonych ze sporadycznymi, krótkotrwałymi objawami klinicznymi astmy zalecają doraźne stosowanie szybko działających leków rozszerzających oskrzela (np. RABA). U pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową ( $\geq 12$ . roku życia) wytyczne zalecają wprowadzenie leczenia przewlekłego. Na tym etapie (**stopień 1**) rekomendowane jest stosowanie niskich dawek ICS. W kolejnym etapie (**stopień 2**), w przypadku niedostatecznej kontroli astmy, wytyczne zalecają dodanie do niskiej dawki ICS preparatu z grupy długo działających  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych (LABA). Wytyczne wprawdzie dopuszczają możliwość prowadzenia terapii, w której poszczególne składniki terapii złożonej dostarczane są za pomocą dwóch oddzielnych inhalatorów, jednakże preferowane jest podawanie terapii złożonej przy użyciu jednego urządzenia, ze względu na poprawę efektów terapeutycznych wynikającą z większej skłonności do przestrzegania zaleceń. Wśród tej grupy pacjentów (**stopień 2**) wytyczne NHLBI jako jedyne za równoważną dla terapii ICS/LABA uznają monoterapię średnimi dawkami ICS. W kolejnym etapie leczenia (**stopień 3**) rekomendowane jest kontynuowanie terapii złożonej ICS/LABA, przy czym konieczne jest zwiększenie dawki ICS do średniej (GINA, CTS, NAC, NHLBI) lub wysokiej (GINA, BTS/SIGN). W przypadku ciężkiej postaci astmy – kolejny etap leczenia (**stopień 4**) – zalecenia poszczególnych organizacji są bardziej zróżnicowane. GINA zaleca dodanie do wcześniej stosowanej terapii kontrolującej chorobę niskiej dawki doustnych kortykosteroidów, CTS i NHLBI rekomendują stosowanie terapii złożonej z wysokiej dawki ICS w połączeniu z LABA z lub bez OCS (ICS + LABA  $\pm$  OCS), natomiast BTS/SIGN zalecają stosowanie wysokiej dawki ICS w połączeniu z OCS. Organizacja NAC jako jedyna nie

wydała w tym zakresie stosownych zaleceń. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi na każdym etapie leczenia dopuszczalne jest stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych. Niemniej należy mieć świadomość, że zbyt częste stosowanie leczenia doraźnego wskazuje na niewystarczającą kontrolę choroby i stanowi podstawę do intensyfikacji leczenia. Wymienione w wytycznych preparaty należące do poszczególnych grup leków zebrano w tabeli poniżej (Tabela 45). [21, 22, 49–53]

**Rysunek 1.**  
Schemat algorytmu postępowania w leczeniu astmy przewlekłej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej



**Tabela 44.**  
Szczegółowe zestawienie wytycznych praktyki klinicznej w astmie [21, 22, 49–53]

Wytyczne		Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
GINA	Preferowane	ld ICS	ld ICS + LABA	md/hd ICS + LABA	leczenie kontrolujące + ld OCS
	Alternatywne	LM	md/hd ICS lub ld ICS + LM lub ld ICS + teofilina	md ICS + LM lub hd ICS + LM lub md ICS + LABA + teofilina lub hd ICS + LABA + teofilina	leczenie kontrolujące + anty-IgE
BTS/ SIGN	Preferowane	ld ICS	ld ICS + LABA	md/hd ICS + LABA	hd ICS + OCS
	Alternatywne	x	ld ICS + LTRA lub ld ICS + teofilina lub ld ICS + doustny BA	ICS + LABA + LTRA lub ICS + LABA + teofilina lub ICS + LABA + doustny BA	omalizumab
CTS	Preferowane	ld ICS	ld ICS + LABA	md ICS + LABA	hd ICS + LABA ± OCS
	Alternatywne	LTRA	ld ICS + LTRA lub md ICS	md ICS + LABA + LTRA md ICS + LABA + teofilina	omalizumab
NAC	Preferowane	ld ICS	ld ICS + LABA	md ICS + LABA	x
	Alternatywne	LTRA	x	x	x
NHLBI	Preferowane	ld ICS	ld ICS + LABA lub md ICS	md ICS + LABA	hd ICS + LABA ± OCS
	Alternatywne	LTRA lub kromolin lub, nedokromil lub teofilina	ld ICS + LTRA lub ld ICS + teofilina lub ld ICS + zileuton	md ICS + LTRA lub md ICS + teofilina lub md ICS + zileuton	omalizumab

ld – niska dawka ICS (*low dose*); md – średnia dawka ICS (*medium dose*); hd – wysoka dawka ICS (*high dose*).

**Tabela 45.**  
**Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [21, 22, 49–53]**

Grupa leków	Preparaty
RABA	salbutamol, terbutalina, fenoterol, lawabuterol, reproterol, pirbuterol
ICS	beklometazon, budezonid, flutykazonu propionian, cyklezonid, mometazon i triamcinolon,
LTRA	montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton
ICS/LABA	budezonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, mometazon/formoterol, beklometazon/formoterol
OCS	prednizon

### 3.1.3. Podsumowanie

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie opisują zasadniczo spójne algorytmy postępowania terapeutycznego w leczeniu astmy i POChP.

#### POChP

1. Celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane.
2. W terapii POChP, obok właściwie dobranej farmakoterapii, kluczową rolę odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu, edukacja pacjenta oraz rehabilitacja oddechowa.
3. Wybór leczenia farmakologicznego uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń.
4. U pacjentów z łagodną postacią POChP zwykle wystarczające jest leczenie doraźne za pomocą SABA lub SAMA, jednak z uwagi na postępujący charakter choroby, z czasem wymagana jest intensyfikacja leczenia polegająca na wprowadzeniu terapii przewlekłej. U pacjentów z umiarkowanym POChP należy stosować monoterapię LABA lub LAMA, natomiast u pacjentów z ciężką postacią POChP zalecane jest wdrożenie terapii złożonej ICS/LABA lub monoterapii LAMA. Z kolei u pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP wytyczne zalecają ICS/LABA i/lub LAMA.
5. W przypadku terapii złożonej ICS/LABA preferowane jest podawanie ich za pomocą jednego podajnika, co uzasadnia się lepszą efektywnością kliniczną i większą poprawą jakości życia, wynikającą z lepszego stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. W dokumentach zawierających wytyczne w grupie preparatów ICS/LABA wymieniane są FP/SAL, BUD/FORM, MOM/FORM, FF/VI a w grupie LAMA: TIO, bromek acclidinium, bromek glikopironium, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, w ramach analiz problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory, rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w przewlekłym leczeniu pacjentów z ciężką POChP, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA oraz preparaty z grupy leków LAMA.

## Astma

1. Celem leczenia astmy jest uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane.
2. W terapii astmy oskrzelowej obok właściwie dobranej farmakoterapii kluczową rolę odgrywają takie elementy, jak: edukacja pacjenta, w tym przestrzeganie zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*) oraz ograniczenie ekspozycji na czynniki wywołujące zaostrzenia.
3. Wybór właściwej farmakoterapii uzależniony jest od stopnia kontroli objawów astmy oraz dotychczas stosowanego leczenia. W ramach leczenia farmakologicznego wyróżnia się leczenie doraźne oraz leczenie przewlekłe.
4. U pacjentów z przewlekłą astmą obok leczenia doraźnego zalecane jest wprowadzenie leczenia kontrolującego objawy choroby. W przypadku braku kontroli astmy zalecana jest intensyfikacja aktualnie stosowanego schematu leczenia, natomiast jeśli kontrola jest utrzymywana przez okres  $\geq 3$  mies. należy rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia.
5. Preparaty ICS + LABA przez wytyczne praktyki klinicznej zalecane są pacjentom, u których monoterapia ICS nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby. Preferowane jest podawanie terapii złożonej za pomocą jednego inhalatora ze względu na liczne zalety, w tym poprawę efektów terapeutycznych, wynikającą z lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów dzięki uproszczonemu schematowi stosowania leczenia.
6. Poszczególne preparaty złożone zawierające ICS/LABA traktowane są obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako interwencje o porównywalnej skuteczności klinicznej. W dokumentach zawierających wytyczne wymieniane są: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, MOM/FORM, bez wskazania opcji preferowanej.
7. Podsumowując, jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w leczeniu przewlekłym pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy, pomimo stosowania ICS, tj. inne preparaty złożone z grupy leków ICS/LABA.

### 3.2. Status rejestracyjny

Wytyczne praktyki klinicznej wśród preparatów złożonych ICS/LABA zalecanych do stosowania w astmie oskrzelowej oraz POChP wymieniają: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM oraz MOM/FORM, natomiast wśród leków z grupy LAMA, wskazanych u pacjentów z POChP: TIO, bromek akliidyny, bromek glikopironiowy. Danych na temat dostępności na rynku polskim produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne poszukiwano na stronach MZ, URPL oraz EMA. [54–57] Spośród preparatów wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie produkty lecznicze zawierające MOM/FORM nie są obecnie dostępne na terenie Polski (produkty wycofane z rynku decyzją EMA). Szczegóły dotyczące wskazań rejestracyjnych pozostałych preparatów zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).



Tabela 46.  
Status rejestracyjny preparatów złożonych z grupy ICS/LABA oraz LAMA w Polsce

Preparat	Produkt leczniczy	POChP		ASTMA	
		Rejestracja	Dawka leku [µg]	Rejestracja	Dawka leku [µg]
<b>ICS/LABA</b>					
<b>FF/VI</b>	Relvar Elipta	✓	92/22	✓	92/22; 184/22
<b>FP/SAL</b>	Asaris	✓	500/50	✓	100/50; 250/50; 500/50
	Salmeson	✓	500/50	✓	250/50; 500/50
	Salmex	✓	500/50	✓	100/50; 250/50; 500/50
	Seretide	x	x	✓	50/25; 125/25; 250/25
	Seretide Dysk	✓	500/50	✓	100/50; 250/50; 500/50
<b>BUD/FORM</b>	Budfor	✓	160/4,5; 320/9	✓	80/4,5; 160/4,5; 320/9
	Edoflo	✓	160/4,5; 320/9	✓	80/4,5; 160/4,5; 320/9
	Symbicort Turbuhaler	✓	160/4,5; 320/9	✓	80/4,5; 160/4,5; 320/9
<b>BDP/FORM</b>	Formodual	x	x	✓	100/6
	Fostex	x	x	✓	100/6
	Fostex Nexthaler	x	x	✓	100/6
<b>MOM/FORM</b>	Zenhale <sup>a</sup>	x	x	x	x
<b>LAMA</b>					
<b>TIO</b>	Spiriva	✓	10	ND	ND
	Spiriva Respimat	✓	2,5	ND	ND
<b>Bromek glikopironiowy</b>	Enurev Breezhaler	✓	44	ND	ND
	Seebri Breezhaler	✓	44	ND	ND
	Tovanor Breezhaler	✓	44	ND	ND
<b>Bromek alkidyny</b>	Bretaris Genuair	✓	322	ND	ND
	Eklira Genuair	✓	322	ND	ND

✓ – oznacza rejestrację w danym wskazaniu; x – oznacza brak rejestracji.

a) produkt leczniczy wycofany przez EMA.

### 3.3. Finansowanie terapii i status refundacyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 23 kwietnia 2014 roku preparaty z grupy ICS/LABA we wskazaniu obejmującym leczenie astmy oskrzelowej i POChP oraz preparaty z grupy LAMA we wskazaniu obejmującym leczenie POChP są finansowane ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych. [54, 58]

W przypadku **POChP** refundacji w Polsce podlegają produkty lecznicze zawierające FP/SAL, tj. Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, a spośród zawierających BUD/FORM jedynie Symbicort Turbuhaler. Żaden z produktów leczniczych zawierających BDP/FORM nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP. Z kolei spośród produktów leczniczych należących do grupy

LAMA refundacji podlega jedynie preparat Spiriva zawierający TIO. Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego poszczególnych produktów przedstawiono poniżej (Tabela 47).

W leczeniu **astmy oskrzelowej** refundacją objęte są wszystkie produkty lecznicze zawierające FP/SAL z wyjątkiem preparatu Salmeson, natomiast spośród produktów zawierających BUD/FORM ze środków publicznych finansowany jest Symbicort Turbuhaler, a spośród zawierających BDP/FORM wyłącznie Fostex.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia leki należące do grupy ICS/LABA są refundowane w ramach 3 grup limitowych w zależności od dawki ICS:

- 199.1 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach (NISKA),
- 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (ŚREDNIA),
- 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (WYSOKA). [54, 58]

Oceniany w ramach niniejszej analizy klinicznej produkt leczniczy Relvar Ellipta, należący do grupy preparatów złożonych ICS/LABA, nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej i POChP. [54, 58]

Tabela 47.  
Status refundacyjny preparatów złożonych z grupy ICS/LABA oraz LAMA w Polsce [54, 58]

Preparat	Produkt leczniczy	POChP				ASTMA			
		Refundacja	Dawka leku [µg]	Kategoria dostępności	Rodzaj odpłatności	Refundacja	Dawka leku [µg]	Kategoria dostępności	Rodzaj odpłatności
<b>ICS/LABA</b>									
<b>FF/VI</b>	Relvar Eliipta	x	x	Rp	100%	x	x	Rp	100%
	Asaris	✓	500/50	Rp	Ryczałt	✓	100/50; 250/50; 500/50	Rp	Ryczałt
	Salmeson	x	x	Rp	100%	x	x	Rp	100%
<b>FP/SAL</b>	Salmex	✓	500/50	Rp	Ryczałt	✓	100/50; 250/50; 500/50	Rp	Ryczałt
	Seretide	✓ <sup>a</sup>	ND	ND	Ryczałt	✓	50/25; 125/25; 250/25	Rp	Ryczałt
	Seretide Dysk	✓	500/50	Rp	Ryczałt	✓	100/50; 250/50; 500/50	Rp	Ryczałt
<b>BUD/FORM</b>	Budfor	x	x	Rp	100%	x	x	Rp	100%
	Edoflo	x	x	Rp	100%	x	x	Rp	100%
	Symbicort Turbuhaler	✓	160/4,5; 320/9	Rp	Ryczałt	✓	80/4,5; 160/4,5; 320/9	Rp	Ryczałt
<b>BDP/FORM</b>	Formodual	ND	ND	ND	ND	x	100/6	Rp	100%
	Fostex	ND	ND	ND	ND	✓	100/6	Rp	Ryczałt
	Fostex Nexthaler	ND	ND	ND	ND	x	100/6	Rp	100%
<b>LAMA</b>									
<b>TIO</b>	Spiriva	✓	10	Rp	Ryczałt / 30% <sup>b</sup>	ND	ND	ND	ND
	Spiriva Respimat	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND
<b>Bromek glikopironiowy</b>	Enurev Breezhaler	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND
	Seebri Breezhaler	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND
	Tovanor Breezhaler	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND
<b>Bromek alkidyny</b>	Bretaris Genuair	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND
	Eklira Genuair	x	x	Rp	100%	ND	ND	ND	ND

✓ – Oznacza refundację w danym wskazaniu; x – oznacza brak refundacji; Rp – Lek wydawany z przepisu lekarza (lek na receptę).

a) lek nie posiada wskazania w leczeniu POChP.

b) Ryczałtowa forma odpłatności dotyczy pacjentów z ciężką postacią POChP oraz z udokumentowaną wartością FEV<sub>1</sub> ≤ 50% (w badaniu spirometrycznym) oraz ujemną próbą rozkurczową, z kolei odpłatność 30% dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji.

### 3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i zagranicą, dotyczące finansowania preparatów złożonych z grupy ICS/LABA stosowanych w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej i POChP oraz preparatów należących do grupy LAMA stosowanych w POChP. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTM, NICE, SMC, PBAC, CADTH oraz HAS.

#### 3.4.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

##### Flutykazonu furoinian/Wilanterol

Żadna z agencji HTA nie przedstawiła jeszcze stanowiska w sprawie finansowania preparatu Relvar Eliipta. Na stronie internetowej CADTH znajduje się informacja, że agencja ta jest obecnie w trakcie opracowywania stanowiska odnośnie do zasadności finansowania preparatu Breo (Relvar) Eliipta w leczeniu pacjentów z POChP. [59]

##### Flutykazonu propionian/Salmeterol

Preparat Seretide Dysk (FP/SAL) otrzymał pozytywne rekomendacje finansowe wydane przez agencje PBAC i HAS, we wskazaniu obejmującym leczenie POChP u pacjentów z  $FEV_1 < 60\%$  przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ( $<50\%$  w przypadku PBAC) oraz historią zaostrzeń choroby i obecnością objawów, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Agencja PBAC uzasadnia swoją decyzję zbliżoną skutecznością preparatu złożonego FP/SAL w porównaniu z TIO. Decyzja HAS została uzasadniona potencjalnymi korzyściami ze stosowania preparatu w docelowej grupie pacjentów. Z kolei agencja SMC wydała negatywną opinię na temat finansowania preparatu Seretide Dysk u pacjentów z objawami POChP, z  $FEV_1$  50-60% w.n. z zaostrzeniami w wywiadzie. Stanowisko uzasadniono brakiem istotnych statystycznie różnic między FP/SAL a PLC lub SAL w 3-letnim przeżyciu całkowitym, a także faktem, że producent preparatu nie przedstawił stosownych analiz ekonomicznych. Pozostałe agencje HTA nie zajęły stanowiska w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających FP/SAL. [60–62]

##### Budezonid/Formoterol

Preparat Symbicort Turbuhaler (BUD/FORM) otrzymał pozytywne rekomendacje finansowe wydane przez agencje PBAC i SMC we wskazaniu obejmującym leczenie POChP u pacjentów z  $FEV_1 < 50\%$  oraz historią zaostrzeń choroby i obecnością objawów, pomimo stosowania leków rozszerzających oskrzela. W uzasadnieniu PBAC wskazuje na zbliżoną skuteczność BUD/FOM do FP/SAL, natomiast SMC uzasadniło swoją decyzję podobną efektywnością kliniczną preparatu złożonego w porównaniu

z łącznym stosowaniem obu preparatów w oddzielnych podajnikach. Dodatkowo, SMC podkreśla większy komfort pacjenta. Ponadto, PBAC wydało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania innego produktu BUD/FORM, tj. Symbicort Rapihaler we wskazaniach analogicznych jak dla produktu Symbicort Turbuhaler. Pozostałe agencje HTA nie zajęły stanowiska w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających BUD/FORM. [63–65]

### Tiotropium

Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu Spiriva (TIO) we wskazaniu obejmującym leczenie POChP u pacjentów z ciężką postacią choroby ze wskaźnikiem  $FEV_1 < 50\%$  oraz ujemną próbą rozkurczową. Decyzja została uzasadniona większą lub porównywalną skutecznością, a także porównywalnym z terapiami alternatywnymi profilem bezpieczeństwa. Również SMC, PBAC, HAS wydały pozytywne rekomendacje finansowe dla preparatu Spiriva u pacjentów z POChP. Pozostałe agencje HTA nie zajęły stanowiska w sprawie zasadności finansowania preparatu. [66–69]

**Tabela 48.**  
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Preparat	Nazwa handlowa*	AOTM	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
<b>ICS/LABA</b>							
<b>FF/VI</b>	Relvar Eliipta	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>FP/SAL</b>	Seretide Dysk	BR	BR	NR [60]	BR	R [61]	R [62]
<b>BUD/FORM</b>	Symbicort Turbuhaler/ Symbicort Rapihaler	BR	BR	R [63]	BR	R [64, 65]	BR
<b>LAMA</b>							
<b>TIO</b>	Spiriva	R [66]	BR	R [67]	BR	R [69]	R [68]

\* strony internetowe agencji HTA przeszukiwano, używając słów kluczowych uwzględniających nazwę międzynarodową substancji oraz nazwy produktów handlowych dostępnych w danym kraju: Breo Eliipta, Seretide, Advair, Viani, Asaris, Salmex, Symbicort, Vannair, Budfor, Edoflo, Fostex, Fostair, Formodual. R) pozytywna rekomendacja, BR) brak rekomendacji, NR) negatywna rekomendacja.

### 3.4.2. Astma oskrzelowa

#### Flutykazonu furoinian/Wilanterol

Żadna z agencji HTA nie przedstawiła jeszcze stanowiska w sprawie finansowania preparatu Relvar Eliipta.

#### Flutykazonu propionian/Salmeterol

Preparat Seretide Dysk (FP/SAL) otrzymał pozytywną rekomendację finansową wydaną przez AOTM we wskazaniu obejmującym leczenie astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA. Decyzję uzasadniono zbliżoną efektywnością kliniczną preparatu złożonego w porównaniu z monokomponentami stosowanymi osobno, przy większym

komforcie pacjenta. AOTM rekomenduje umieszczenie preparatu na liście leków refundowanych pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa niż suma cen obu monokomponentów. [70] Również PBAC wydała pozytywną rekomendację dla preparatu FP/SAL we wskazaniu obejmującym pacjentów z zastrzeniami w wywiadzie, u których wymagana jest terapia ICS/LABA. Pozostałe agencje HTA nie zajęły stanowiska w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających FP/SAL. [70, 71]

### Budezonid/Formoterol

Rada Konsultacyjna AOTM wydała pozytywne stanowisko w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu Symbicort Turbuhaler we wskazaniu obejmującym leczenie astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA. Decyzję uzasadniono podobną efektywnością kliniczną preparatu złożonego w porównaniu z monokomponentami oraz większym komfortem pacjenta. AOTM rekomenduje umieszczenie preparatu na liście leków refundowanych pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa niż suma cen obu komponentów. Również SMC oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje finansowe dla preparatu Symbicort Turbuhaler we wskazaniu obejmującym zarówno leczenie przewlekłe, jak również leczenie doraźne astmy. Dodatkowo, PBAC wydało pozytywną rekomendację dotyczącą preparatu Symbicort Rapihaler we wskazaniach analogicznych jak Symbicort Turbuhaler. Pozostałe agencje HTA nie zajęły stanowiska w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających BUD/FORM. [65, 72–77]

### Beklometazon/Formoterol

Preparat Fostair otrzymał pozytywną rekomendację finansową wydaną przez SMC we wskazaniu obejmującym leczenie astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA. Decyzję uzasadniono zbliżoną efektywnością kliniczną preparatu złożonego w porównaniu z obydwojoma preparatami stosowanymi w oddzielnych podajnikach. Pozostałe agencje HTA, w tym AOTM, nie przedstawiły stanowiska w sprawie finansowania produktów leczniczych zawierających BDP/FORM. [78]

**Tabela 49.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące preparatów z grupy ICS/LABA**

Preparat	Nazwa handlowa*	AOTM	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
FF/VI	Relvar Ellipta	BR	BR	BR	BR	BR	BR
FP/SAL	Seretide / Seretide Dysk	R [70]	BR	BR	BR	R [71]	BR
BUD/FORM	Symbicort/ Symbicort Turbuhaler/ Symbicort Rpihaler	R [72]	BR	R <sup>a</sup> [74]	BR	R [65, 73, 75–77]	BR
BDP/FORM	Fostex (Fostair)	BR	BR	R [78]	BR	BR	BR

\* strony internetowe agencji HTA przeszukiwano używając, słów kluczowych uwzględniających nazwę międzynarodową substancji oraz nazwy produktów handlowych dostępnych w danym kraju: Breo Ellipta, Seretide, Advair, Viani, Asaris, Salmex, Symbicort, Vannair, Budfor, Edoflo, Fostex, Fostair, Formodual.

R) pozytywna rekomendacja, BR) brak rekomendacji, NR) negatywna rekomendacja.

a) Rekomendowany zarówno w leczeniu przewlekłym, jak i w leczeniu doraźnym.

### 3.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Uzyskanie informacji na temat aktualnej praktyki w leczeniu chorych z astmą i POChP w Polsce jest utrudnione ze względu na brak opublikowanych doniesień naukowych opisujących to zagadnienie. Z tego względu analizę rozpowszechnienia preparatów stosowanych w leczeniu astmy i POChP przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z aplikacji IKAR pro<sup>1</sup>, która umożliwia oszacowanie udziału rynkowego poszczególnych produktów leczniczych podlegających refundacji. We wspomnianej analizie rozpowszechnienia uwzględniono jedynie preparaty z grupy ICS/LABA, pomijając preparaty z grupy LAMA. Obecnie w Polsce jedynym produktem leczniczym z grupy LAMA, finansowanym ze środków publicznych, jest TIO (Spiriva), którego sprzedaż w okresie od marca 2013 do listopada 2013 wyniosła średnio 1,83 mln DDD/mies.

W przypadku preparatów z grupy ICS/LABA rozpowszechnienie refundowanych produktów leczniczych zawierających FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM oszacowano, wyznaczając średni udział sprzedaży w poszczególnych grupach limitowych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia:

- 199.1 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach (NISKA),
- 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (ŚREDNIA),
- 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (WYSOKA).

Do oszacowania średniego udziału w sprzedaży wykorzystano dane sprzedażowe z okresu od marca 2013 do listopada 2013 ze względu na fakt, iż dwa produkty lecznicze z grupy FP/SAL (Asaris i Salmex) znalazły się po raz pierwszy w wykazie leków refundowanych w marcu 2013 r. W związku z tym, dane pochodzące z tego okresu wydają się najbardziej reprezentatywne, gdyż uwzględniają wszystkie obecnie refundowane produkty lecznicze w Polsce. [58, 79]

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że FP/SAL cechuje się największym rozpowszechnieniem spośród wszystkich refundowanych preparatów złożonych ICS/LABA, osiągając największy średni udział rynkowy, niezależnie od dawki (grupy limitowe łącznie), z wynikiem 48,8%. Udziały pozostałych preparatów w rynku wynoszą 31,6% w przypadku BDP/FORM oraz 19,6% w przypadku BUD/FORM (Wykres 1). [58, 79] Analiza rozpowszechnienia produktów z grupy ICS/LABA z uwzględnieniem grup limitowych wykazała, że w grupie limitowej o niskich i wysokich dawkach ICS największy średni udział mają produkty lecznicze zawierające FP/SAL, odpowiednio 77,0% i 68,8%, natomiast w grupie o średnich dawkach ICS największy udział mają produkty lecznicze zawierające BDP/FORM (62,1%). Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 1). [58, 79]

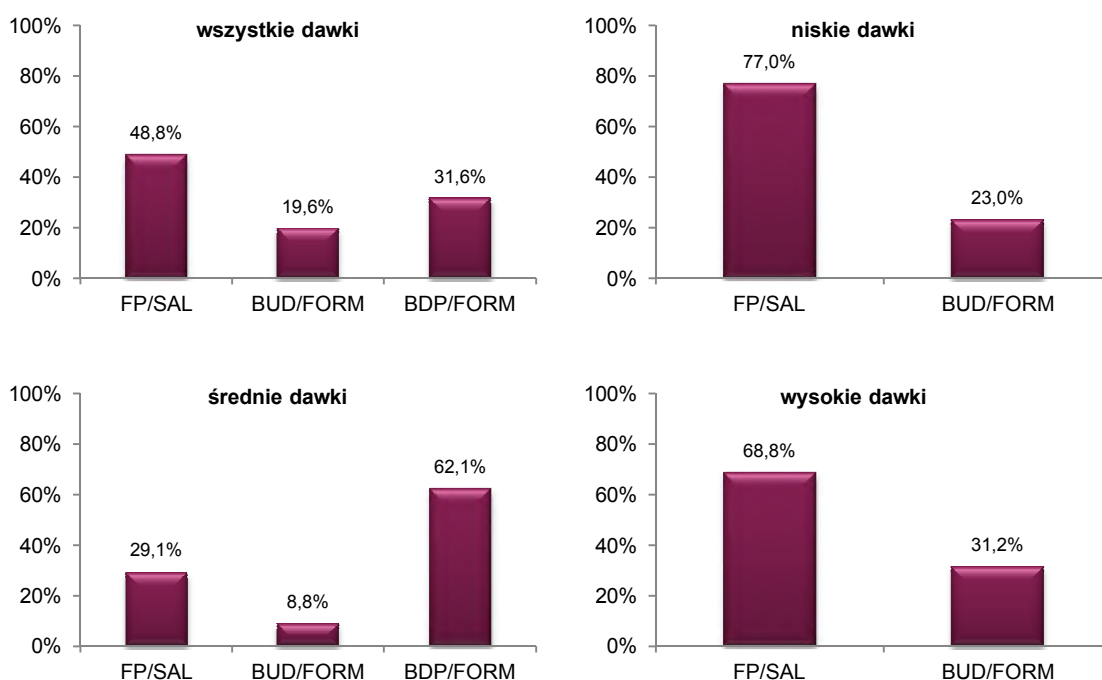
Zaprezentowane powyżej dane należy traktować jedynie poglądowo, ze względu na fakt, iż analiza rozpowszechnienia produktów leczniczych z grupy ICS/LABA została opracowana na danych

<sup>1</sup>IKAR pro – Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem – serwis stworzony przez zespół HTA Consulting umożliwiający m.in. dostęp do bazy danych refundacyjnych. [79]

sprzedażowych uwzględniających wszystkie wskazania, w jakich poszczególne produkty lecznicze są refundowane, np. w przypadku produktów zawierających FP/SAL jest to łącznie astma oskrzelowa i POChP. Ponadto, kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż część pacjentów używających preparatu złożonego BUD/FORM stosuje terapię SMART (ang. *Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*), w której produkt wykorzystywany jest zarówno jako leczenie kontrolujące jak i doraźne. Dodatkowo, analizowane produkty lecznicze mogą być stosowane w populacji pacjentów <12. roku życia. [80–84]

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy wskazują, że dostępne na rynku polskim preparaty z grupy leków ICS/LABA są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Najczęściej stosowanym preparatem w leczeniu chorób układu oddechowego, niezależnie od kategoryzacji dawki, jest FP/SAL.

**Wykres 1.**  
Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce w okresie 03-2013–11-2013 na podstawie aplikacji IkarPro



### 3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]



### 3.6.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

POChP, podobnie jak astma oskrzelowa, stanowi poważny problem zarówno z medycznego, jak i społeczno-ekonomicznego punktu widzenia. Według wytycznych praktyki klinicznej głównym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane.

Wybór właściwej farmakoterapii jest uzależniony od aktualnego stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Analiza wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że w docelowej populacji pacjentów stosowana jest terapia złożona ICS/LABA lub monoterapia LAMA. Podobnie jak w przypadku leczenia astmy oskrzelowej, również w POChP preferowane jest podawanie ICS/LABA w postaci jednego inhalatora. Wytyczne swoje stanowisko uzasadniają: lepszą skutecznością kliniczną preparatów łączonych niż terapii złożonej z poszczególnych monokomponentów, uproszczeniem schematu dawkowania, a w konsekwencji poprawą jakości życia pacjenta przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ze względu na powyższe argumenty Relvar Ellipta (FF/VI) będzie stanowił alternatywę terapeutyczną dla innych preparatów złożonych z grupy ICS/LABA, jak również dla leków z grupy LAMA.

Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie leki z grupy preparatów złożonych ICS/LABA traktują równorzędnie, ograniczając się jedynie do ich wymienienia. Spośród preparatów złożonych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim obok FF/VI dostępne są preparaty: FP/SAL i BUD/FORM. Spośród nich, finansowaniu ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP podlegają tylko FP/SAL i BUD/FORM. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego, w tym także POChP, jest FP/SAL, który – jako pierwszy spośród preparatów złożonych zawierających ICS/LABA – został zarejestrowany na rynku polskim. Ponadto, wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że dostępne są badania typu H2H dla porównania preparatu Relvar Ellipta z FP/SAL. Uwzględniając powyższe argumenty uznano, iż **w ramach analiz HTA aktywnym komparatorem dla preparatu Relvar Ellipta z grupy preparatów złożonych ICS/LABA będzie FP/SAL.**

Wytyczne, jako terapię równorzędną dla preparatów ICS/LABA, wskazują leki z grupy LAMA. Wszystkie preparaty należące do grupy leków LAMA wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej (bromek acclidinium, bromek glikopirionium, TIO) są obecnie dostępne w Polsce, jednak tylko jeden z nich, tj. TIO – podawany za pomocą inhalatora HandiHaler – jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP. Uwzględniając status refundacyjny TIO HandiHaler, należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem będzie to lek najczęściej stosowany (spośród leków z grupy LAMA) w przedmiotowej populacji pacjentów i tym samym reprezentatywny dla całej grupy leków. Ze względu na powyższe argumenty uznano, iż **w ramach analiz HTA, spośród preparatów należących do grupy LAMA, komparatorem dla preparatu Relvar Ellipta będzie TIO podawany za pomocą inhalatora HandiHaler.**

W ramach analizy klinicznej istotne jest porównanie ekwiwalentnych dawek poszczególnych preparatów. Zgodnie z ChPL preparat Relvar Eliпта w dawce 92/22 µg/dobę stosowany jest u dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Dla preparatu Relvar Eliпта 92/22 µg/dobę stosowanego w leczeniu POChP dawka równoważna FP/SAL wynosi 1000/100 µg/dobę, natomiast dawka równoważna TIO to 10 µg/dobę. Z tego względu komparatorami dla preparatu Relvar Eliпта w leczeniu pacjentów z POChP w ramach analiz HTA będą FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę oraz TIO w dawce 10 µg/dobę.

Podsumowując, komparatorami dla preparatu Relvar Eliпта w ramach analiz HTA będą leki stanowiące standard postępowania w leczeniu ciężkiej postaci POChP, tj. najczęściej stosowany preparat złożony z grupy ICS/LABA (FP/SAL) oraz jedyny refundowany preparat należący do grupy LAMA, czyli TIO HandiHaler. Dawki preparatów, z jakimi zostanie porównany Relvar Eliпта szczegółowo przedstawia tabela poniżej (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla Relvar Eliпта w leczeniu POChP

Interwencja (dawka dobową [µg/dobę])	Komparator (dawka dobową [µg/dobę])
FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)
	TIO (10)

### 3.6.2. Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa stanowi ważny problem zarówno w aspekcie medycznym, jak i społecznym oraz ekonomicznym na całym świecie. Według wytycznych i standardów praktyki klinicznej głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane.

Wybór właściwej farmakoterapii uzależniony jest od stopnia kontroli astmy oskrzelowej oraz dotychczas stosowanego leczenia. Analiza wytycznych wykazała, że w ramach farmakoterapii możliwie jest zastosowanie dwóch form leczenia: leczenia doraźnego oraz leczenia przewlekłego. Zgodnie z wytycznymi w analizowanej populacji pacjentów standardem postępowania w zakresie leczenia przewlekłego jest terapia z wykorzystaniem ICS i LABA. Wytyczne dopuszczają zastosowanie terapii złożonej, w której oba leki podawane są za pomocą odrębnych inhalatorów, niemniej preferowane są preparaty złożone zawierające oba leki w postaci jednego inhalatora. Według wytycznych praktyki klinicznej do najważniejszych zalet stosowania preparatów złożonych należy uproszczenie schematu dawkowania poprawiające nie tylko jakość życia pacjenta, ale także stosowanie się do zaleceń lekarzy (*compliance*), przy porównywalnej efektywności klinicznej z terapią złożoną podawaną za pomocą odrębnych inhalatorów. Ze względu na powyższe argumenty oraz fakt, iż Relvar Eliпта jest preparatem złożonym należącym do grupy leków zawierających ICS/LABA,

wydaje się słuszne, aby aktywnym komparatorem dla preparatu Relvar Ellipta w ramach analiz HTA były inne preparaty złożone z tej grupy leków.

Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie leki z grupy preparatów złożonych ICS/LABA traktują równorzędnie, ograniczając się jedynie do ich wymienienia. Spośród preparatów złożonych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim dostępne są: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, wszystkie finansowane w leczeniu astmy oskrzelowej ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowanym w leczeniu chorób układu oddechowego, w tym także astmy, jest FP/SAL, który jako pierwszy spośród preparatów złożonych zawierających w swoim składzie ICS/LABA, został zarejestrowany na rynku polskim. Ponadto, wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że dostępne są badania H2H dla porównania preparatu Relvar Ellipta z FP/SAL. Uwzględniając powyższe argumenty uznano, iż **w ramach analiz HTA komparatorem dla preparatu Relvar Ellipta z grupy preparatów złożonych ICS/LABA będzie FP/SAL.**

Wytyczne praktyki klinicznej, jak już wspomniano powyżej, traktują równorzędnie wszystkie dostępne preparaty złożone z grupy ICS/LABA. Potwierdzeniem takiego stanowiska mogą być wyniki przeglądu systematycznego opracowanego przez ekspertów działających przy kanadyjskiej agencji HTA (CADTH), które wskazują na **brak klinicznie istotnych różnic pomiędzy preparatami z omawianej grupy leków.** [85] Niemniej wyniki analizy statystycznej wspomnianego opracowania wskazują na nieco lepszą skuteczność BUD/FORM w porównaniu z innymi preparatami ICS/LABA. Wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM nad FP/SAL w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz odsetka pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki leku. **Wobec tego uznano, że preparat Relvar Ellipta należy również porównać z preparatem BUD/FORM.**

Trzeci spośród preparatów złożonych ICS/LABA – BDP/FORM jest lekiem najkrócej obecnym na rynku polskim. Jednocześnie, zgodnie z zapisami ChPL oraz klasyfikacją z obwieszczenia Ministra Zdrowia (szczegóły opisano w Rozdz. 3.3), preparat ten może być stosowany jedynie w zakresie średnich dawek, przez co dostępność tego leku w populacji docelowej jest bardziej, ograniczona aniżeli pozostałych preparatów z tej grupy. Również wyniki wspomnianego wcześniej przeglądu systematycznego CADTH wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BDP/FORM a innymi preparatami złożonymi z grupy ICS/LABA, tj. FP/SAL i BUD/FORM w zakresie skuteczności klinicznej. Z tego względu uznano, że BDP/FORM nie będzie rozpatrywany jako aktywny komparator dla preparatu Relvar Ellipta w ramach analiz HTA.

W ramach analizy klinicznej istotne jest porównanie ekwiwalentnych dawek preparatów złożonych ICS/LABA. Zgodnie z ChPL preparat Relvar Ellipta w dawce 92/22 µg/dobę będzie stosowany u pacjentów wymagających podania małej do średniej dawki ICS w skojarzeniu z LABA, natomiast w dawce 184/22 µg/dobę będzie stosowany u pacjentów wymagających podania wyższej dawki ICS w skojarzeniu z LABA. Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Rozdz. 3.3 za dawki równoważne dla preparatu Relvar Ellipta 92/22 µg/dobę należy uznać 500/100 µg/dobę FP/SAL oraz 320/9 lub 320/18

µg/dobę BUD/FORM. Z kolei za dawki równoważne dla preparatu Relvar Ellipta 184/22 µg/dobę należy uznać dawkę 1000/100 µg/dobę FP/SAL oraz 640/18 µg/dobę BUD/FORM.

Podsumowując, komparatorami dla preparatu Relvar Ellipta w ramach analiz HTA będą leki stanowiące standard postępowania w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. preparaty złożone z grupy ICS/LABA – FP/SAL oraz BUD/FORM. Dawki preparatów złożonych, z jakimi zostanie porównany Relvar Ellipta, szczegółowo przedstawia tabela poniżej (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej

Interwencja (dawka dobową [µg/dobę])	Komparator (dawka dobową [µg/dobę])
FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)
	BUD/FORM (320/9 lub 320/18)
FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)
	BUD/FORM (640/18)

### 3.7. Definiowanie problemu decyzyjnego

#### 3.7.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

##### Populacja docelowa

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

##### Interwencja

Preparat złożony FF/VI (Relvar Ellipta), stosowany wziewnie, w dawce 92/22 µg/dobę.

##### Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA dla preparatu FF/VI w dawce 92/22 µg/dobę będą:

- preparat złożony FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę,
- TIO w dawce 10 µg/dobę podawany za pomocą inhalatora HandiHaler

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.6.

##### Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące punkty końcowe:

- Skuteczność:
  - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, PEF),
  - kontrola objawów choroby (nasilenie i/lub występowanie objawów choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności),
  - jakość życia (mierzona za pomocą skal ogólnych oraz specyficznych dla oceny jakości życia związanej z chorobą).
- Bezpieczeństwo:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie oraz związane z leczeniem.

## Metodyka

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały badania randomizowane porównujące preparat FF/VI bezpośrednio z wybranymi komparatorami. W przypadku braku badań H2H poszukiwane będą badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Analiza dostępności dowodów naukowych (szczegóły w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego) wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10) w docelowej populacji z POChP w 24-tygodniowym OI (Tabela 52). Z tego względu w ramach analizy klinicznej dane dla komparatora będą poszukiwane w ww. okresach interwencji.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwane będą informacje na temat szczególnych środków ostrożności (alerty, zapisy dotyczące bezpieczeństwa opisane w ChPL), a także badania umożliwiające ocenę profilu bezpieczeństwa FF/VI w dłuższym horyzoncie czasowym oraz badania dotyczące szczególnych aspektów bezpieczeństwa. Ponadto, poszukiwane będą również prace pozwalające oszacować efektywność rzeczywistą FF/VI.

**Tabela 52.**  
Podsumowanie dostępności dowodów naukowych w populacji z POChP

Interwencja	Komparator 1: FP/SAL			Komparator 2: TIO		
	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Rodzaj porównania	OI [tyg.]	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Rodzaj porównania	OI [tyg.]
FF/VI (92/22)	1000/100	bepośrednio	12	10	bepośrednio <sup>a</sup>	24
				10	pośrednio GR: PLC	24

Dawki poszczególnych opcji terapeutycznych podano w  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ;

GR – grupa referencyjna.

a) pacjenci z POChP, u których występują choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższone ryzyko wystąpienia tych chorób.

### 3.7.2. Astma oskrzelowa

#### Populacja docelowa

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią pacjenci  $\geq 12$ . r.ż., u których zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego  $\beta 2$ -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu (ICS/LABA), tj.

pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz stosowanego doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku.

### Interwencja

Preparat złożony FF/VI (Relvar Ellipta), stosowany wziewnie w dawkach 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  i 184/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ .

### Komparatory

Komparatorami dla FF/VI w dawce 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  i 184/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  będą ekwiwalentne dawki FP/SAL oraz BUD/FORM, które szczegółowo zestawiono poniżej (Tabela 53). Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.6.2.

**Tabela 53.**  
Ekwiwalentne dawki dobowe FF/VI oraz FP/SAL i BUD/FORM

FF/VI [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	FP/SAL [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	BUD/FORM [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
92/22	500/100	320/9 lub 320/18
184/22	1000/100	640/18

### Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące punkty końcowe:

- Skuteczność:
  - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV<sub>1</sub>, PEF),
  - kontrola objawów choroby (nasilenie i/lub występowanie objawów choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności),
  - jakość życia (mierzona za pomocą skal ogólnych oraz specyficznych dla oceny jakości życia związanej z chorobą).
- Bezpieczeństwo:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie oraz związane z leczeniem.

### Metodyka

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały badania randomizowane porównujące FF/VI bezpośrednio z wybranymi komparatorami. W przypadku braku badań H2H poszukiwane będą badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Analiza dostępności dowodów naukowych (szczegóły w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego) wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego FF/VI (92/22) względem BUD/FORM w ekwiwalentnej dawce w 12-tygodniowym okresie interwencji oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL

w ekwiwalentnej dawce w 24-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 54). Z tego względu w ramach analizy klinicznej dane dla komparatorów będą poszukiwane w ww. okresach interwencji.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwane będą informacje na temat szczególnych środków ostrożności (alerty, zapisy dotyczące bezpieczeństwa opisane w ChPL), a także badania umożliwiające ocenę profilu bezpieczeństwa FF/VI w dłuższym horyzoncie czasowym oraz badania dotyczące szczególnych aspektów bezpieczeństwa. Ponadto, poszukiwane będą również prace pozwalające oszacować efektywność rzeczywistą FF/VI.

**Tabela 54.**  
**Podsumowanie dostępności dowodów naukowych w populacji z astmą oskrzelową**

Interwencja	Komparator 1: FP/SAL			Komparator 2: BUD/FORM		
	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Rodzaj porównania	OI [tyg.]	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	Rodzaj porównania	OI [tyg.]
<b>FF/VI (92/22)</b>	500/100	bezpośrednio	24	320/9; 320/18	pośrednio <b>GR:</b> PLC	12
<b>FF/VI (184/22)</b>	1000/100	pośrednio <b>GR:</b> FP (1000)	24/28	640/18	Nie zidentyfikowano badań	

Dawki poszczególnych opcji terapeutycznych podano w  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ;  
GR – grupa referencyjna.

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

### 4.1. ICS/LABA (preparaty złożone)

#### 4.1.1. Flutykazonu furoinian / wilanterol (Relvar Eliipta)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC R03AK10. Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [39]

**Mechanizm działania:** Flutykazonu furoinian i wilanterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, przy czym dokładny mechanizm jego działania na objawy astmy i POChP nie jest znany. Trifenylooctan wilanterolu jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora  $\beta_2$  adrenergicznego (LABA), który katalizuje konwersję ATP do cAMP. Zwiększone stężenie cAMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej. Między kortykosteroidami i LABA występują synergiczne interakcje znajdujące odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. [39]

**Wskazania do stosowania:** produkt wskazany jest do systematycznego leczenia astmy u pacjentów  $\geq 12$ . r.ż, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA stosowanego doraźnie. [39] Ponadto, produkt wskazy jest w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1  $< 70\%$  w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [39]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [39]

**Dawkowanie i droga podania:** lek podawany wziewnie. U pacjentów z astmą, wymagających zastosowania ICS w dawce małej lub średniej w skojarzeniu z LABA, preparat stosuje się w dawce 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ , natomiast u pacjentów wymagających stosowania większej dawki ICS w skojarzeniu z LABA preparat stosuje się w dawce 184/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . U pacjentów z POChP lek stosuje się w dawce 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . [39]

**Zdarzenia niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to bóle głowy i zapalenie nosogardzieli, natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel bóle jamy ustnej i gardła, bezgłós, kandydoza jamy ustnej i gardła, bóle pleców, bóle stawów, złamania kości, ból brzucha, gorączka, grypa. [39]



**Rejestracja:** produkt złożony Relvar Ellipta został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 13.11.2013 r. [86] Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited.

**Status refundacyjny:** obecnie Relvar Ellipta nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy i POChP. [58]

#### **4.1.2. Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Salmeson)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC R03AK06. Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [40, 82, 83, 87–92]

**Mechanizm działania:** flutykazonu propionian i salmeterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazon propionianu jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy. Salmeterol jest selektywnym LABA, który działa miejscowo w płucach poprzez wiązanie się z miejscem pozareceptorowym. Lek wywołuje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej przez 12 godz. Jednoczesne podanie obu substancji prowadzi do wzmocnienia ich wzajemnego efektu i uzyskania lepszych rezultatów terapii. [40, 82, 83, 87–92]

**Wskazania do stosowania:** wszystkie dostępne produkty handlowe zawierające flutykazonu propionian i salmeterol wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie, lub
- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować ICS/LABA. [40, 82, 83, 87–92]

Ponadto, produkty Seretide Dysk, Asaris, Salmex oraz Salmeson są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 60% w.n. (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [40, 82, 83, 87–92]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą. [40, 82, 83, 87–92]

**Dawkowanie i droga podania:** leki podawane wziewnie. Dawkę leku dobiera się indywidualnie do pacjenta w zależności od stopnia nasilenia choroby. Należy stosować najniższe dawki zapewniające skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu, należy podjąć próbę leczenia produktem zawierającym preparat ICS. [40, 82, 83, 87–92] W tabeli poniżej przedstawiono zalecany sposób dawkowania z uwzględnieniem kategoryzacji dawek wg obwieszczenia Ministra Zdrowia (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Dawkowanie preparatów złożonych – flutykazonu propionian / salmeterol [40, 82, 83, 87–92]**

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawkowanie [ $\mu\text{g}$ ]	Dawka dobową [ $\mu\text{g}$ ]
<b>Astma</b>			
<b>NISKA</b>	Asaris, Salmex, Seretide Dysk	100/50 x 1 inh. BID	200/100
	Seretide	50/25 x 2 inh. BID	200/100
<b>ŚREDNIA</b>	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	250/50 x 1 inh. BID	500/100
	Seretide	125/25 x 2 inh. BID	500/100
<b>WYSOKA</b>	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	500/50 x 1 inh. BID	1000/100
	Seretide	250/25 x 2 inh. BID	1000/100
<b>POChP</b>			
<b>WYSOKA</b>	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	500/50 x 1 inh. BID	1000/100

Inh – inhalacja.

**Zdarzenia niepożądane:** występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: bóle głowy, zapalenie części nosowej gardła, natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, hipokaliemia, podrażnienie gardła, chrypka, bezgłos, zapalenie zatok, urazy, łatwiejsze siniaczenie, złamania pourazowe. Dodatkowo, u pacjentów leczonych Asaris i Salmex często występowały bóle mięśni oraz bóle stawów, a u pacjentów stosujących preparaty Seretide i Seretide Dysk zgłaszano drżenia, kołatanie serca i kurcze mięśni. [40, 82, 83, 87–92]

**Rejestracja:** pierwszym preparatem złożonym zawierającym flutykazonu propionian / salmeterol, który został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 6 października 2000 roku, był Seretide Dysk. Kolejno pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymywały: Seretide (6 grudnia 2001 roku), Asaris i Salmex (20 grudnia 2012 roku). Podmioty odpowiedzialne to: GlaxoSmithKline (Seretide Dysk, Seretide), Polfarmex (Asaris), Celon Pharma (Salmex) oraz ELPEN Pharmaceutical (Salmeson) [40, 82, 83, 87–92]

**Refundacja:** produkty Asaris, Salmex, Seretide i Seretide Dysk są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej. Dodatkowo, ww. preparaty, w tym także Seretide, który nie posiada rejestracji w POChP, są finansowane ze środków publicznych w leczeniu POChP. [58]

#### 4.1.3. Budezonid / formoterol (Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC R03AK07, adrenomimetyki i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [41, 80, 81, 84, 93–97]

**Mechanizm działania:** oba składniki preparatu budezonid i formoterol różnią się mechanizmem działania. Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych. Prowadzi to do zmniejszenia skurczu oskrzeli zarówno w trakcie wczesnej, jak i późnej reakcji alergicznej, co redukuje nasilenie objawów i liczbę

zaostżeń choroby. Formoterol jest selektywnym LABA, który podany wziewnie wywołuje szybki i długo utrzymujący się efekt w postaci rozkurczu mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki, rozpoczyna się już po 1–3 minutach i utrzymuje się do 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki. [41, 84, 93, 95, 97]

**Wskazania do stosowania:** produkty wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie lub
- u pacjentów, u których opanowano objawy astmy za pomocą ICS i LABA, stosowanymi osobno. [41, 80, 81, 84, 93–97]

Ponadto, produkty Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 50% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostżeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [41, 80, 81, 84, 93–97]

**Dawkowanie i droga podania:** leki podawane wziewnie. Dawkowanie produktu leczniczego należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. [41, 80, 81, 84, 93–97] W tabeli poniżej przedstawiono zalecany sposób dawkowania z uwzględnieniem kategoryzacji dawek wg obwieszczenia MZ (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
Dawkowanie preparatów złożonych – budezonid / formoterol [41, 80, 81, 84, 93–97]

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawka [µg]	Dawka dobową [µg]
<b>Astma</b>			
<b>NISKA</b>	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	80/4,5 x 1–2 inh. BID	160/9–320/18
<b>ŚREDNIA</b>	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	160/4,5 x 1–2 inh. BID	320/9–640/18
<b>WYSOKA</b>	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	320/9 x 1 inh. BID	640/18
<b>POChP</b>			
<b>ŚREDNIA</b>	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	160/4,5 x 2 inh. BID	640/18
<b>WYSOKA</b>	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	320/9 x 1 inh. BID	640/18

Inh – inhalacja.

**Zdarzenia niepożądane:** występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, ból głowy, drżenia mięśni, kołatanie serca, łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka. [41, 80, 81, 84, 93–97]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [41, 80, 81, 84, 93–97]

**Rejestracja:** Pierwszym preparatem złożonym zawierającym budezonid / formoterol, który został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 29 kwietnia 2004 roku był Symbicort Turbuhaler.

Kolejno pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymały Budfor i Edoflo (24 sierpnia 2011 roku). Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca (Symbicort Turbuhaler, Budfor, Edoflo). [41, 80, 81, 84, 93–97]

**Refundacja:** spośród produktów dostępnych na rynku polskim jedynie Symbicort Turbuhaler jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP. [58]

## 4.2. LAMA

### 4.2.1. Bromek tiotropium (Spiriva, Spiriva Respimat)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC R03BB4, leki przeciwcholinergiczne. [98, 99]

**Mechanizm działania:** lek wykazuje wybiórcze i długotrwałe (ponad 24 h) działanie rozszerzające oskrzela poprzez hamowanie cholinergicznego działania acetylocholino na receptory muskarynowe typów M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>. Długotrwałe działanie prawdopodobnie spowodowane jest bardzo powolną dysocjacją cząsteczki leku od receptora muskarynowego typu M<sub>3</sub>. [98, 99]

**Wskazania do stosowania:** TIO jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym, w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. [98, 99]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na bromek tiotropium, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. [98, 99]

**Dawkowanie i droga podania:** leki podawane wziewnie. W przypadku produktu Spiriva zalecane jest stosowanie 1 dawki inhalacyjnej na dobę, tj. 18 µg/dobę, natomiast w przypadku produktu Spiriva Respimat zalecane jest stosowanie 2 inhalacji o tej samej porze dnia odpowiadające 5 µg/dobę. [98, 99]

**Zdarzenia niepożądane:** występujące często (≥1/100 do <1/10): suchość błony śluzowej jamy ustnej. [98, 99]

**Rejestracja:** Pierwszym preparatem zawierającym bromek tiotropium dopuszczonym do obrotu na terenie Polski dnia 30 marca 2003 roku była Spiriva. Następnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymał produkt Spiriva Respimat dnia 20 września 2003 roku. W obu przypadkach podmiotem odpowiedzialnym jest Boehringer Ingelheim [98, 99]

**Status refundacyjny:** spośród produktów dostępnych na rynku polskim jedynie Spiriva jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu POChP. [58]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 5.1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

##### 5.1.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

##### Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

W większości badań dotyczących POChP wcześniejsze zaostrzenia nie stanowiły kryterium kwalifikacji, dlatego do analizy klinicznej włączano badania, w których uczestniczyli pacjenci z POChP, spełniający kryterium odnośnie do FEV1 bez względu na wcześniejsze epizody zaostrzeń.

### Oceniana interwencja

- Preparat złożony FF/VI stosowany wziewnie w dawce dobowej 92/22 µg i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę.

### Komparatory

- Preparat złożony **FP/SAL** stosowany wziewnie w dawce dobowej 1000/100 µg i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dwa razy na dobę,
- **TIO** stosowane wziewnie w dawce dobowej 10 µg i podawane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących FF/VI ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 4 tyg. (Rozdz.3.7.1).

### Punkty końcowe

- Skuteczność:
  - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, PEF),
  - kontrola objawów choroby (objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, wycofanie z badania z powodu braku skuteczności),
  - jakość życia (CRQ-SAS, SGRQ).
- Bezpieczeństwo:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
  - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
  - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

### Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których okres interwencji wynosił  $\geq 12$  tyg.,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Badania przeprowadzone u ludzi.

### 5.1.1.2. Kryteria wykluczenia

- Badania, w których poza leczeniem farmakologicznym dodatkowo stosowano rehabilitację oddechową,
- Badania, w których TIO podawano za pomocą innego inhalatora niż HandiHaler lub nie podano danych na ten temat,
- Badania przeprowadzone wyłącznie lub w przewadze ( $\geq 60\%$ ) w populacji azjatyckiej.

Zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań analizy HTA **powinny odpowiadać warunkom polskim**. [1, 2] W związku z tym, w protokole analizy założono, że będą z niej wykluczane badania przeprowadzone wyłącznie lub w przewadze w populacji azjatyckiej ze względu na ryzyko wprowadzenia heterogeniczności oraz różnice względem populacji polskiej (niska wiarygodność zewnętrzna). Niemniej w celu przedstawienia pełnych danych – badania dotyczące Relvar Eliipta w populacji azjatyckiej zaprezentowano w ramach analizy wrażliwości w Aneksie, stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

## 5.1.2. Astma oskrzelowa

### 5.1.2.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### Populacja docelowa

- Pacjenci  $\geq 12$ . r.ż. z astmą, u których zalecane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA, tj. pacjenci z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.

#### Oceniana interwencja

- Preparat złożony **FF/VI** stosowany wziewnie w dawce dobowej 92/22  $\mu\text{g}$  lub 184/22  $\mu\text{g}$  i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę.

#### Komparatory

- Preparat złożony **FP/SAL** stosowany wziewnie w ekwiwalentnej dawce dobowej i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dwa razy na dobę,
- Preparat złożony **BUD/FORM** stosowany wziewnie w ekwiwalentnej dawce dobowej i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dwa razy na dobę.

Ekwiwalentne dawki dobowe ocenianej interwencji i komparatorów przedstawia Tabela 57.

**Tabela 57.**  
**Ekwiwalentne dawki dobowe FF/VI oraz FP/SAL i BUD/FORM**

FF/VI [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	FP/SAL [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	BUD/FORM [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
92/22	500/100	320/9 lub 320/18
184/22	1000/100	640/18

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących FF/VI ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 4 tyg. (Rozdz. 3.7.2).

### Punkty końcowe

- Skuteczność:
  - wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, PEF),
  - kontrola objawów choroby (objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności),
  - jakość życia (AQLQ, EQ-5D).
- Bezpieczeństwo:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
  - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
  - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

### Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których okres interwencji wynosił  $\geq 12$  tyg.,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Badania przeprowadzone u ludzi.

#### 5.1.2.2. Kryteria wykluczenia

- Badania, w których ocenianą interwencję stosowano jednocześnie jako terapię podtrzymującą oraz jako leczenie ratunkowe (strategia SMART, ang. *Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy*),
- Badania przeprowadzone wyłącznie lub w przewadze ( $\geq 60\%$ ) w populacji azjatyckiej.



Zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań analizy HTA **powinny odpowiadać warunkom polskim**. [1, 2] W związku z tym, w protokole analizy założono, że będą z niej wykluczane badania przeprowadzone wyłącznie lub w przewadze w populacji azjatyckiej ze względu na ryzyko wprowadzenia heterogeniczności oraz różnice względem populacji polskiej (niska wiarygodność zewnętrzna). Niemniej w celu przedstawienia pełnych danych – badania dotyczące Relvar Eliпта w populacji azjatyckiej zaprezentowano w ramach analizy wrażliwości w Aneksie, stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

## 5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań (Tabela 58). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (PK). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (PJ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 58.**  
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	asthma; asthmas; "pulmonary disease, chronic obstructive"; copd; coad; "chronic obstructive airway disease"; "chronic obstructive lung disease"; chronic "airflow obstruction"; chronic "airflow obstructions"; "chronic airflow obstructions"; "chronic airflow obstruction";
Interwencja	"fluticasone furoate"; fluticasone; gw685698; vilanterol; gw642444; relvar; breo

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Komparatory	tiotropium; spiriva; "ba 679 br"; "ba-679 br"; budesonide; formoterol; symbicort; budfor; edoflo; "fluticasone propionate"; fluticasone; salmeterol; "fluticasone, salmeterol drug combination"; seretide; advair; asaris; salmex
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>
Metodyka	"randomized controlled trial"; random*; rct; singl*; doubl*; trebl*; tripl*; blind*; mask*; single blind; double blind; triple blind; placebo; placebo-controlled; blinding; cross*over; crossover; trial study controlled clinical trial random* controlled study* random* controlled trial*; random; randomly, allocation; allocate

### 5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób płuc (AAAAI, ATS, ERS, PTA, PTChP, GOLD, EFA, TSANZ),
- strony producentów leków (GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie i grudniu 2013 r. Następnie, w maju 2014 r. przeprowadzono powtórne przeszukiwanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

### 5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z grupy trzech analityków (MK, PK, AST). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PJ). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

### 5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wcześniej stosowane terapie, wartość parametrów określających funkcję płuc i.in),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka i częstość stosowania, typ inhalatora, leczenie ratunkowe, stosowanie dodatkowych terapii i in.),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania:
  - rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i.in.),
  - analizy wyników (ITT, PP),
  - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

### 5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (PK, AST) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

### 5.4. Analiza statystyczna wyników

#### 5.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania FF/VI z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości  $p$ , o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście  $t$ -Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),

- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

### 5.4.2. Porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem wg Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając parametr WMD (punkty końcowe ciągłe) lub OR (punkty końcowe dychotomiczne) wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość parametru dla porównania między FF/VI a komparatorami, wykorzystując wzór poniżej:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

$W_{AK}$  – łączny efekt dla A vs K,

$W_{BK}$  – łączny efekt dla B vs K,

$W_{AB}$  – łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$  ( $\underline{W_p}$ ) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla  $W_p$ ,  $p = AK, BK, AB$ .

Uwaga: w przypadku ilorazu szans W oznacza lnOR.

A – interwencja, B – komparator, K – grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$  oraz  $SE(W_{BK})$  otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - \underline{W_p}}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

gdzie:

$p = AK, BK$

$u(1 - \frac{\alpha}{2})$  – kwantyl rozkładu  $N(0,1)$  rzędu  $1 - \frac{\alpha}{2}$ , gdzie:  $\alpha$  – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru  $W_{AB}$  obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}),$$

$$\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano WMD lub OR dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

## 5.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

## 5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [100]

## 6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **6960** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**6676** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **182** publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniły łącznie **22** badania opisane w **82** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty. Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	[Ref.]
<b>POCHP</b>		
<b>Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim</b>		
Agusti 2013	FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)	[101–103]
HZC115247	FF/VI (92/22) vs TIO (10)	[104, 105]
HZC115805	FF/VI (92/22) vs TIO (10)	[106, 107]
<b>Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim</b>		
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	[108–110]
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	[45, 111, 112]
Brusasco 2003/Donohue 2002 (2 RCT) <sup>a</sup>	TIO (10) vs PLC	[113–117]
Casaburi 2002 (2RCT) <sup>b</sup>	TIO (10) vs PLC	[118–122]
GLOW2	TIO (10) vs PLC	[123–125]
INHANCE	TIO (10) vs PLC	[126–128]
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	[129–132]
SHINE	TIO (10) vs PLC	[133–135]
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	[136, 137]
UPLIFT	TIO (10) vs PLC	[138–162]
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	[163, 164]
<b>ASTMA</b>		
<b>Badania uwzględnione w porównaniu bezpośrednim</b>		
Woodcock 2013	FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)	[165–167]

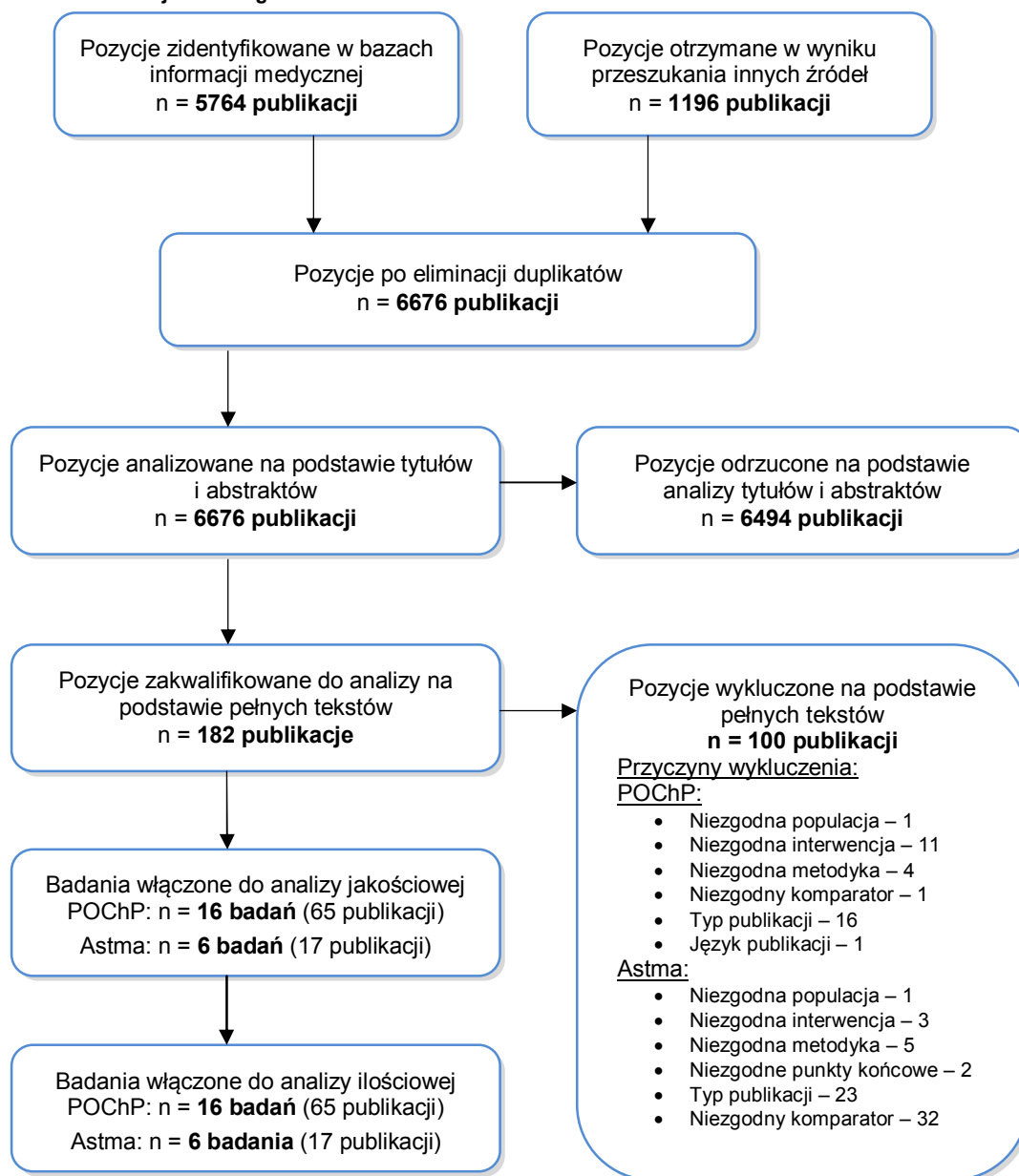
Badanie	Porównanie	[Ref.]
<b>Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim</b>		
<b>HZA106827</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	[168, 169]
<b>Berger 2010</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	[170, 171]
<b>Corren 2007</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	[172–176]
<b>O'Byrne 2013</b>	<b>FF/VI (184/22) vs FP (1000)</b>	[177–179]
<b>Aubier 1999</b>	<b>FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)</b>	[180, 181]

a) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002.

b) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

## Rysunek 2.

### Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA





## 6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 6.2.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 16<sup>2</sup> badań RCT, spośród których trzy dotyczyły bezpośredniego porównania analizowanej interwencji z jednym ze wskazanych komparatorów, tj:

- FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) (Agusti 2013) oraz
- FF/VI (92/22) vs TIO (10) (HZC115247 i HZC115805).

Pozostałe prace obejmowały porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC i zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim. Charakterystykę badania Agusti 2013 oraz badań HZC115247 i HZC115805 przedstawiono poniżej (Rozdz.6.2.1.1). W kolejnym rozdziale (Rozdz.6.2.1.2) omówiono pozostałe prace i przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań wraz z oceną ich wiarygodności znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

#### 6.2.1.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim

##### ***FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)***

Badanie Agusti 2013 zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, w układzie grup równoległych, w której porównywano FF/VI w dawce dostarczanej 92/22 µg/dobę (dawka uwalniana: 100/25 µg) z FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę u pacjentów z POChP. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stopień odwracalności obturacji oskrzeli, którą przeprowadzono metodą IVRS zapewniającą prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką (5/5 pkt w skali Jadad).

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku ≥40 lat; palacze (obecnie lub w przeszłości), których narażenie na dym tytoniowy wynosiło ≥10 paczkolet. Średnia wieku wynosiła 63 lata w każdej z grup. Średnie wartości FEV1 w grupach FF/VI oraz FP/SAL wynosiły odpowiednio 1,28 l oraz 1,30 l, co w obu przypadkach odpowiadało 43% w.n. Zgodnie z informacją zawartą w publikacji grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych. Łącznie w badaniu wzięło udział 528 pacjentów: 266 w ramieniu FF/VI oraz 262 FP/SAL.

Okres interwencji wynosił 12 tygodni i poprzedzony był 2-tygodniową fazą wstępną (*run-in*), w trakcie której chorzy stosowali placebo. Po zakończeniu fazy *run-in* pacjenci z grupy FF/VI otrzymywali preparat raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (Ellipta), natomiast pacjenci z grupy FP/SAL otrzymywali preparat dwa razy na dobę również przy użyciu inhalatora DPI (Accuhaler). W ramach

<sup>2</sup> Dwie publikacje (Brusasco 2003 i Casaburi 2002) raportowały dane łącznie z 2 identycznych badań klinicznych każda. Dla jednego z badań uwzględnionych w pracy Brusasco 2003 wyniki zostały przeanalizowane i opublikowane oddzielnie (Donohue 2002).

leczenia ratunkowego u wszystkich chorych stosowano salbutamol. W badaniu dopuszczono stosowanie terapii dodatkowych, w tym: ipratropium, mukolityków oraz tlenoterapii przez  $\leq 12$  h dziennie, pod warunkiem stosowania stałej dawki w trakcie badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana średniej ważonej wartości FEV<sub>1</sub>, które mierzono seryjnie w ciągu 0–24 h po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 12 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniu oceniano inne parametry spirometryczne oraz parametry dotyczące jakości życia, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. W badaniu testowano hipotezę *superiority*, a wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisaną terapii.

### **FF/VI (92/22) vs TIO (10)**

Badania HZC115247 i HZC115805 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, w układzie grup równoległych, w których porównywano FF/VI w dawce dostarczonej 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  (dawka uwalniana: 100/25  $\mu\text{g}$ ) z TIO w dawce dostarczonej 10  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  (dawka uwalniana: 18  $\mu\text{g}$ ) u pacjentów z POChP. W obu badaniach zastosowano randomizację, nie opisano jednak metody jej przeprowadzenia. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis utraty pacjentów z badania. Wiarygodność obu badań oceniono jako wysoką (4/5 pkt w skali Jadad).

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku  $\geq 40$  lat; palacze (obecnie lub w przeszłości), których narażenie na dym tytoniowy wynosiło  $\geq 10$  paczkolet. Średnia wieku w obu badaniach wahała się w zakresie 62–68 lat. Średnia wartość FEV<sub>1</sub> dla porównania FF/VI vs TIO wynosiła 1,46 l vs 1,50 l w pracy HZC115805 (49% vs 50% w.n.) oraz 1,26 l vs 1,30 l w badaniu HZC115247 (brak danych na temat % w.n.). Pacjenci stanowili populację obciążoną chorobami sercowo-naczyniowymi lub zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia. Do badania HZC115247 kwalifikowano pacjentów z aPWV<sup>3</sup> co najmniej 11 m/s, a do badania HZC115805 włączano chorych z udokumentowaną historią chorób/incydentów sercowo-naczyniowych lub obecnością takich czynników ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, czy cukrzyca leczona farmakologicznie. W pracy HZC115247, w grupach badanej i kontrolnej, uczestniczyło odpowiednio 127 i 130 chorych, a w HZC115805 310 i 313 (łącznie w obu badaniach wzięło udział 880 pacjentów).

Okres interwencji w obu badaniach wynosił 12 tygodni i poprzedzony był 2-tygodniową fazą wstępną (*run-in*), w trakcie której chorzy z badania HZC115247 stosowali placebo (w pracy HZC115805 nie podano informacji na ten temat). Dodatkowo, obserwacja prowadzona była przez 1 tydzień po zakończeniu okresu interwencji. Pacjenci z obydwu grup otrzymywali preparat raz na dobę; za pomocą inhalatora DPI Ellipta w ramieniu FF/VI oraz inhalatora DPI typu Handihaler w ramieniu TIO. W ramach leczenia ratunkowego u wszystkich pacjentów stosowano salbutamol.

<sup>3</sup> Aortalna prędkość fali tętna, będąca wskaźnikiem sztywności naczyń.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania HZC115247 była zmiana aPWV, natomiast w badaniu HZC115805 zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w przeciągu 24 h po podaniu leku po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 12 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniach oceniano inne parametry spirometryczne, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Obydwa badania zaprojektowano celem wykrycia różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną, a wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

### 6.2.1.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

#### Metodyka

##### *FF/VI (92/22) vs TIO (10)*

Wszystkie badania włączone do analizy pośredniej zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiły cztery prace (GLOW2, INHANCE, SHINE, Vogelmeier 2008), w których nie stosowano zaślepienia w ramieniu TIO. Badania te dedykowane były ocenie innych terapii, a TIO uwzględniono wyłącznie jako interwencję dodatkową. Jakość metodologiczna większości prac była średnia (3/5 pkt) lub wysoka (4–5 pkt). Tylko jedno badanie uzyskało 2 pkt w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>400 pacjentów), jedno badanie obejmowało niemal 2000 chorych (Niewoehner 2005) i jedno niemal 6000 pacjentów (UPLIFT). Dwie publikacje (Brusasco 2003 i Casaburi 2002) raportowały skumulowane dane pochodzące w przypadku każdej z nich z dwóch identycznie zaprojektowanych badań klinicznych. Dodatkowo, dla jednego z dwóch badań uwzględnionych w pracy Brusasco 2003 wyniki opublikowano również oddzielnie (Donohue 2002). Okres interwencji był zbliżony w większości prac i wynosił od 24 do 26 tyg. W 4 badaniach (Casaburi 2002, GLOW2, Tonnel 2008, UPLIFT) był dłuższy, jednak przedstawiono w nich wyniki analizy danych po okresie interwencji zgodnym z pozostałymi badaniami. W dwóch pracach (GLOW2, Vogelmeier 2008) zastosowano okres *wash-out*, a w dziesięciu okres interwencji poprzedzony był – trwającą w większości przypadków 2 tyg. – fazą wstępną (*run-in*). W fazie *run-in* pacjenci z badań dla FF/VI (Kerwin 2013, Martinez 2013) stosowali placebo, natomiast w przypadku badań dla TIO albo chorzy odstawali w tym okresie terapii niedozwolone w badaniu, albo w publikacji nie podano informacji nt. schematu postępowania w tej fazie. Sześć badań (Kerwin 2013, Martinez 2013, Casaburi 2002, Niewoehner 2005, Tonnel 2008, UPLIFT) ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy TIO i PLC (*superiority*). W pozostałych nie podano informacji na ten temat lub testowana hipoteza badawcza dotyczyła innych interwencji niż TIO. W większości prac estymacja wielkości

efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisaną terapii (GLOW2, INHANCE, Kerwin 2013, Martinez 2013, SHINE, Vogelmeier 2008),
- otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisaną terapii i dla których dostępne były wyniki z okresu obserwacji (Niewoehner 2005, Tonnel 2008, UPLIFT),
- zostali poddani ocenie wstępnej (*baseline*) oraz po  $\geq 2$  tyg. terapii (Donohue 2002).

W jednej pracy (Casaburi 2002) estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w pracy Brusasco 2002 nie opisano sposobu analizy wyników.

Tabela 60.  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ])	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza <sup>a</sup>	Analiza wyników	J [pkt]
		RCT	Z	Układ						
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	206 vs 207	RI: 2; OI: 24	24 tyg.	Superiority	mITT	4/5
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	204 vs 205	RI: 2; OI: 24	24 tyg.	Superiority	mITT	4/5
Brusasco 2003 <sup>b</sup>	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	402 vs 400	RI: 2; OI: 24	24 tyg.	bd	niejasna	3/5
Donohue 2002	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	209 vs 201	RI: 2; OI: 24	24 tyg.	bd	mITT	3/5
Casaburi 2002 <sup>c</sup>	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	550 vs 371	RI: 2; OI: 49	Pomiar po 13 tyg., kolejne po 25, 37 i 49 tyg.	Superiority	ITT	3/5
GLOW2	TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	267 vs 268	W: 1; RI: 2; OI: 52	Pomiar po 12 tyg., kolejne po 26 i 52 tyg.	bd	mITT	3/5
INHANCE	TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	415 vs 418	RI: 2; OI: 26	26 tyg.	bd	mITT	3/5
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	914 vs 915	OI: 26	24 i 26 tyg.	Superiority	mITT	5/5
SHINE	TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	480 vs 232	RI: 2; OI: 26	26 tyg.	bd	mITT	3/5
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	266 vs 288	RI: 2; OI: 38	Pomiar po 12 tyg., kolejne po 24 i 36 tyg.	Superiority	mITT	4/5
UPLIFT 2008	TIO (10) vs PLC	TAK	TAK	Równoległy	2986 vs 3006	OI: 208 FU: 4	24 <sup>d</sup> (24–208 tyg.)	Superiority	mITT	5/5
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	TAK	NIE	Równoległy	221 vs 209	W: 2; RI: 4; OI: 24	24 tyg.	bd	mITT	2/5

Z – zaślepienie; RI – Run in; OI – okres interwencji; FU – follow-up; W – washout; Sk – skuteczność; Bp – bezpieczeństwo; J – skala Jadad.

a) Dla porównania FF/VI vs PLC lub TIO vs PLC.

b) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002.

c) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

d) Okres raportowania obejmuje zakres od 24 do 208 tyg., dostępne są dane po 24 tyg. interwencji.

## Populacja

### *FF/VI (92/22) vs TIO (10)*

We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci z POChP w wieku  $\geq 40$  lat (średnia od 62 do 68 lat); palacze (obecnie lub w przeszłości), których narażenie na dym tytoniowy wynosiło w większości badań co najmniej 10 paczkołat, a tylko w jednym przypadku (INHANCE) kryteria włączenia były bardziej restrykcyjne, gdyż zakładały włączanie pacjentów z historią nikotynizmu  $\geq 20$  paczkołat. Średni czas od zdiagnozowania choroby raportowano w dziewięciu badaniach i mieścił się on w zakresie od 6 do 12 lat. Stopień nasilenia POChP w większości prac określono jako umiarkowany do ciężkiego lub bardzo ciężkiego. Tylko jedno badanie uwzględniało pacjentów z chorobą łagodną do ciężkiej (Tonnel 2008) i jedno pacjentów z POChP w stadium umiarkowanym (Vogelmeier 2008). Wyjściowe wartości FEV<sub>1</sub><sup>4</sup> w poszczególnych badaniach mieściły się w przedziale od 1,0 l do 1,5 l; przy czym w większości prac było to od 1,1 l do 1,4 l (Kerwin 2013, Martinez 2013, Brusasco 2003, Donohue 2002, GLOW2, SHINE, Tonnel 2008, UPLIFT), natomiast wyjściowe FEV<sub>1</sub> wyrażone jako % w.n. w zależności od badania wynosiło od 36% do 56%. We wszystkich pracach przewagę stanowili mężczyźni (od 63% do 99%). Odsetek palących tytoń w chwili rozpoczęcia badania raportowano w 8 publikacjach i wynosił 27% do 54%. Był on wyższy w pracach porównujących FF/VI vs PLC (53–54%) niż w badaniach dla TIO vs PLC (27%–45%). Obecność zaostrzeń w okresie poprzedzającym rekrutację nie stanowiło kryterium włączenia do żadnej z prób klinicznych. Z większości prac wykluczano natomiast chorych, u których doszło do ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie poprzedzającym badanie. We wszystkich przypadkach choroby przed rozpoczęciem badania stosowali terapię lekami rozszerzającymi oskrzela (LABA, SABA, LAMA, SAMA lub teofilinę).

<sup>4</sup> Mierzona przed podaniem BD; w przypadku badań, w których nie określono, czy pomiar dokonywany był przed, czy po podaniu BD przyjmowano, że był on dokonywany przed podaniem BD.

Tabela 61.  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu$ g/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]		POChP				Wcześniejsza terapia lekami rozszerzającymi oskrzela [%]	
			Mężczyzn	Aktualnie palących	Pacjentów z zaostrzeniami	Stopień nasilenia	Średni FEV1 [l]	Średni FEV1 [% w.n.]		Czas trwania choroby [lata]
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	62 vs 62	67 vs 68	54 vs 54	22 vs 21 <sup>a</sup> 7 vs 5 <sup>b</sup>	M–S	1,2 vs 1,3 <sup>c</sup> 1,4 vs 1,4 <sup>d</sup>	42 vs 42 <sup>c</sup> 48 vs 49 <sup>d</sup>	bd	TAK
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	62 vs 62	71 vs 74	53 vs 53	25 vs 19 <sup>a</sup> 12 vs 10 <sup>b</sup>	M–S	1,4 vs 1,3 <sup>c</sup> 1,5 vs 1,5 <sup>d</sup>	44 vs 44 <sup>c</sup> 48 vs 48 <sup>d</sup>	bd	TAK
Brusasco 2003 <sup>e</sup>	TIO (10) vs PLC	64 vs 65	77 vs 76	42 vs 41	bd	M–S	1,1 vs 1,1	39 vs 39	9 vs 10	TAK
Donohue 2002	TIO (10) vs PLC	65 vs 66	74 vs 75	bd	bd	M–S	1,1 vs 1,1	bd	9 vs 10	TAK
Casaburi 2002 <sup>f</sup>	TIO (10) vs PLC	65 vs 65	67 vs 63	bd	bd	M–S	1,0 vs 1,0	39 vs 38	9 vs 8	TAK
GLOW2	TIO (10) vs PLC	64 vs 64	63 vs 65	44 vs 46	27 vs 23	M–VS	1,3 vs 1,4 <sup>c</sup> 1,5 vs 1,5 <sup>d</sup>	56 vs 56 <sup>d</sup>	8 vs 7	TAK
INHANCE	TIO (10) vs PLC	64 vs 64	65 vs 61	bd	bd	M–S	1,5 vs 1,5 <sup>d</sup>	54 vs 56 <sup>d</sup>	bd	TAK
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	68 vs 68	98 vs 99	29 vs 30	bd	M–S	1,0 vs 1,0	36 vs 36	12 vs 12	TAK
SHINE	TIO (10) vs PLC	64 vs 64	75 vs 73	39 vs 40	24 vs 21	M–S	1,3 vs 1,3 <sup>c</sup> 1,5 vs 1,5 <sup>d</sup>	55 vs 55 <sup>d</sup>	6 vs 6	TAK
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	65 vs 64	87 vs 85	24 vs 30	bd	Md–S	1,4 vs 1,4	47 vs 46	8 vs 8	TAK
UPLIFT	TIO (10) vs PLC	65 vs 65	75 vs 74	29 vs 30	bd	M–VS	1,1 vs 1,1 <sup>c</sup> 1,3 vs 1,3 <sup>d</sup>	40 vs 39 <sup>c</sup> 48 vs 47 <sup>d</sup>	10 vs 10	TAK
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	63 vs 63	79 vs 78	bd	bd	M	1,5 vs 1,5	52 vs 51	7 vs 7	TAK

Md – mild, M – moderate; S – severe; VS – very severe.

a) Zaostrzenia umiarkowane.

b) Zaostrzenia ciężkie.

c) Przed podaniem BD.

d) Po podaniu BD.

e) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002.

f) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

## Komparatory

### *FF/VI (92/22) vs TIO (10)*

Wspólną grupę referencyjną dla FF/VI (92/22) oraz TIO (10) stanowi PLC.



Tabela 62.  
Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie(a)	Porównanie (dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ])
Kerwin 2013, Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC
Brusasco 2003, Casaburi 2002, Donohue 2002, GLOW2, INHANCE, Niewoehner 2005, SHINE, Tonnel 2008, UPLIFT, Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC

## Dawkowanie

### *FF/VI (92/22) vs TIO (10)*

W badaniach Kerwin 2013 oraz Martinez 2013 stosowano preparat FF/VI w dawce 92/22  $\mu\text{g}$  w postaci pojedynczej inhalacji QD (92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ) za pomocą inhalatora DPI. W pozostałych pracach stosowano preparat TIO w dawce 10  $\mu\text{g}$  w postaci pojedynczej inhalacji QD (10  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ), również za pomocą inhalatora DPI. Badania były spójne w aspekcie dozwolonego leczenia ratunkowego – w większości publikacji zaraportowano, że pacjenci mogli stosować salbutamol „na żądanie”. Zidentyfikowano natomiast rozbieżności w zakresie dozwolonego leczenia dodatkowego (podtrzymującego). W badaniach porównujących FF/VI z PLC (Kerwin 2013 i Martinez 2013) jedyną dozwoloną kointerwencją był bromek ipratropium w stabilnej dawce. Natomiast we wszystkich pozostałych pracach możliwe było stosowanie ICS, a w części z nich także OCS w dawce <10 mg PRED (lub ekwiwalent). W 6 badaniach (Brusasco 2003, Donohue 2002, Casaburi 2002, Niewoehner 2005, Tonnel 2008, UPLIFT) wśród terapii dozwolonych wymieniono teofilinę, a dwie prace dopuszczały również LABA (Niewoehner 2005, UPLIFT) W żadnym z badań dla porównania TIO vs PLC nie było dozwolone stosowanie leków antycholinergicznym ani zawierających je preparatów złożonych.



Tabela 63.  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania			Kointerwencje	
		Dawka [µg]	Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	92/22	1 inh./QD	DPI	salbutamol	bromek ipratropium
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	92/22	1 inh./QD	DPI	salbutamol	bromek ipratropium
Brusasco 2003 <sup>b</sup>	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi), ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik) <sup>a</sup>
Donohue 2002	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi), ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik)
Casaburi 2002 <sup>c</sup>	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	teofilina, ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik), wszystkie leki uznane za konieczne (z wyjątkiem LABA i ACh)
GLOW2	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	ICS
INHANCE	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	ICS
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	bd	wszystkie leki stosowane w leczeniu dróg oddechowych, włącznie z ICS i LABA (z wyjątkiem ACh)
SHINE	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	ICS
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	teofilina, mukolityki, ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik)
UPLIFT	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	wszystkie leki dotychczas stosowane w terapii POChP (z wyjątkiem ACh oraz zawierających je leków złożonych).	
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	10	1 inh./QD	DPI	salbutamol	ICS

a) W trakcie badania część pacjentów otrzymała teofilinę i/lub OCS w terapii zaostżeń.

b) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002.

c) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

## Punkty końcowe

### FF/VI (92/22) vs TIO (10)

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano dostępność punktów końcowych opisujących: czynność płuc, kontrolę objawów choroby, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa w analizowanych badaniach klinicznych. Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- czynność płuc:
  - zmiana średniej wartości FEV1 przed przyjęciem leku (tj. 23–24 h po poprzedniej dawce) na końcu okresu leczenia (ang. *through* FEV1),
  - maksymalny FEV1 po podaniu ocenianej interwencji w 1 dniu terapii (ang. *peak* FEV1),
  - zmiana wartości porannego PEF;
- kontrola objawów choroby:
  - użycie terapii ratunkowej ogółem,
  - utrata z badania z powodu braku skuteczności;
- bezpieczeństwo terapii:
  - zdarzenia niepożądane ogółem (AE ogółem, AE prowadzące do utraty z badania, SAE ogółem, utrata z badania ogółem),
  - zdarzenia niepożądane z podziałem na rodzaj AE (ból gardła, ból głowy, ból pleców, ból stawów, drżenie, infekcja dolnych/górných dróg oddechowych, kaszel, nadciśnienie tętnicze, zaostrzenia, POChP, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zapalenie zatok).

W kolejnym etapie oceniono zgodność definicji w zakresie ww. punktów końcowych oraz dostępność danych w okresie 24 ( $\pm$ 4) tygodni, która wskazała na spójność w obu obszarach pomiędzy badaniami. (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla POChP w okresie 24 ( $\pm$ 4) tygodnie

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu$ g/dobę])	Funkcje płuc		Jakość życia	Objawy POChP	Zdarzenia niepożądane	
		FEV1	PEF			ogółem	z podziałem na rodzaj AE
<b>FF/VI (92/22) vs TIO (10)</b>							
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Brusasco 2003 <sup>a</sup>	TIO (10) vs PLC	✓	–	✓	✓	✓	✓
Donohue 2002	TIO (10) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Casaburi 2002 <sup>b</sup>	TIO (10) vs PLC	✓	✓	✓	✓	–	–
GLOW2	TIO (10) vs PLC	✓	–	–	–	–	–

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ])	Funkcje płuc		Jakość życia	Objawy POChP	Zdarzenia niepożądane	
		FEV1	PEF			ogółem	z podziałem na rodzaj AE
INHANCE	TIO (10) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	✓	–	–	✓	✓	–
SHINE	TIO (10) vs PLC	✓	–	✓	✓	✓	✓
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	–	–	–	–	–	–
UPLIFT	TIO (10) vs PLC	✓	–	✓	–	–	–
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	✓	–	✓	✓	✓	✓

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe o zgodnych definicjach pomiędzy badaniami, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

a) Publikacja Brusasco 2003 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT, spośród których wyniki jednego zostały opublikowane oddzielnie w pracy Donohue 2002.

b) Publikacja Casaburi 2002 jest raportem z dwóch identycznych badań RCT.

## Podsumowanie

### FF/VI (92/22) vs TIO (10)

Odnalezione badania są zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów podawania interwencji i komparatorów. Dostępne są w nich także jednakowo zdefiniowane punkty końcowe. Zaobserwowano natomiast pewną heterogeniczność w zakresie charakterystyki populacji. Średnie początkowe wartości FEV1<sup>5</sup> były stosunkowo zróżnicowane pomiędzy badaniami i wynosiły 1,3 l i 1,4 l w badaniach dla FF/VI oraz od 1,0 l do 1,5 l w badaniach dla TIO z przewagą wyników w zakresie 1,1 l-1,4 l. Wydaje się, że przeprowadzenie metaanalizy badań dla TIO pozwoli na uzyskanie wyników, których średnie wartości FEV1 będą zbliżone do tych uzyskanych w badaniach dla FF/VI.

Heterogeniczność obserwowano również odnośnie do odsetka pacjentów kontynuujących palenie tytoniu w chwili rozpoczynania badania. W pracach dotyczących FF/VI wynosił on 53% i 54%, a w badaniach dla TIO, w których podano informację na ten temat (6 prac), wahał się w zakresie od 27% do 54%.

Kolejna różnica dotyczyła stosowania dodatkowych terapii podtrzymujących w trakcie badania. W pracach dla FF/VI jedyną dozwoloną kointerwencją był bromek ipratropium, natomiast we wszystkich pozostałych badaniach możliwe było stosowanie ICS, a w większości z nich również OCS i teofiliny. Ponadto, dwie prace dopuszczały stosowanie LABA (Tabela 65). Nie jest jednak znany odsetek pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w badaniach.

Wydaje się, że powyżej opisane różnice miały jednak niewielki wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne. Sugeruje to analiza zmiany wartości FEV1 mierzonej przed podaniem kolejnej dawki leku w ramionach placebo badań uwzględnionych w analizie. W pracach dla FF/VI zmiana wartości tego parametru mieściła się w przedziale od 0,0 l do 0,04 l, a w badaniach dla TIO od -0,08 l do 0,04 l (Tabela 66). W związku z tym zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego

<sup>5</sup> Mierzone przed podaniem BD; w przypadku badań, w których nie określono, czy pomiar dokonywany był przed, czy po podaniu BD przyjmowano, że był on dokonywany przed podaniem BD.

FF/VI vs TIO z dostosowaniem, a uzyskane wyniki zostaną zinterpretowane w świetle istniejących ograniczeń.

**Tabela 65.**  
Potencjalne źródła heterogeniczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie	Średni FEV1 [l] <sup>a</sup>	% aktualnie palących	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
Kerwin 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	1,2 vs 1,3	54 vs 54	bromek ipratropium
Martinez 2013	FF/VI (92/22) vs PLC	1,4 vs 1,3	53 vs 53	bromek ipratropium
Brusasco 2003 <sup>b</sup>	TIO (10) vs PLC	1,1 vs 1,1	42 vs 41	teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi), ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik) <sup>a</sup>
Donohue 2002	TIO (10) vs PLC	1,1 vs 1,1	bd	teofilina (odstawiana przed pomiarami spirometrycznymi), ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik)
Casaburi 2002 <sup>c</sup>	TIO (10) vs PLC	1,0 vs 1,0	bd	teofilina, ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik), wszystkie leki uznane za konieczne (z wyjątkiem LABA i ACh)
GLOW2	TIO (10) vs PLC	1,3 vs 1,4	44 vs 46	ICS
INHANCE	TIO (10) vs PLC	bd	bd	ICS
Niewoehner 2005	TIO (10) vs PLC	1,0 vs 1,0	29 vs 30	wszystkie leki stosowane w leczeniu dróg oddechowych, włącznie z ICS i LABA (z wyjątkiem ACh)
SHINE	TIO (10) vs PLC	1,3 vs 1,3	39 vs 40	ICS
Tonnel 2008	TIO (10) vs PLC	1,4 vs 1,4	24 vs 30	teofilina, mukolityki, ICS, OCS (<10 mg PRED lub odpowiednik)
UPLIFT	TIO (10) vs PLC	1,1 vs 1,1	29 vs 30	wszystkie leki dotychczas stosowane w terapii POChP (z wyjątkiem ACh oraz zawierających je leków złożonych).
Vogelmeier 2008	TIO (10) vs PLC	1,5 vs 1,5	bd	ICS

a) Zaraportowano wartość przed podaniem BD; w przypadku, gdy autorzy publikacji nie wskazali, czy pomiaru dokonywano przed, czy po podaniu BD przyjęto, że jest to wartość przed BD.

Tabela 66.

Zmiana wartości FEV1 przed podaniem kolejnej dawki leku w ramieniu kontrolnym badań uwzględnionych w analizie klinicznej dla POChP

Badanie	Porównanie	Ramię	Wartość <i>baseline</i>	Wartość końcowa	Zmiana
<b>FEV1 przed podaniem kolejnej dawki leku [l]</b>					
<b>Kerwin 2013</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	PLC	1,26	x	0,04
<b>Martinez 2013</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	PLC	1,35	x	0,00
<b>GLOW2</b>	<b>TIO (10) vs PLC</b>	PLC	1,4	1,32	-0,08 <sup>a</sup>
<b>INHANCE</b>	<b>TIO (10) vs PLC</b>	PLC	1,51	x	-0,03 <sup>a</sup>
<b>SHINE</b>	<b>TIO (10) vs PLC</b>	PLC	1,3	1,25	-0,05 <sup>a</sup>
<b>UPLIFT</b>	<b>TIO (10) vs PLC</b>	PLC	1,09	1,13	0,04 <sup>a</sup>

a) Obliczenia własne na podstawie wartości *baseline* i wartości końcowej.

## 6.2.2. Astma oskrzelowa

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 6 badań RCT, spośród których jedno (Woodcock 2013) dotyczyło bezpośredniego porównania analizowanej interwencji z jednym ze wskazanych komparatorów (porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)). Pozostałe prace, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, obejmowały następujące porównania:

- FF/VI (92/22) vs PLC (HZA106827),
- BUD/FORM (320/18) vs PLC (Berger 2010, Corren 2007),
- FF/VI (184/22) vs FP (1000) (O'Byrne 2013),
- FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) (Aubier 1999).

Charakterystykę badania Woodcock 2013 przedstawiono poniżej (Rozdz. 6.2.2.1.). W kolejnym rozdziale (Rozdz. 6.2.2.2) omówiono pozostałe prace oraz przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań wraz z oceną ich wiarygodności znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

### 6.2.2.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu bezpośrednim

#### **FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)**

Badanie Woodcock 2013 zaprojektowano jako wielośrodковую, randomizowaną próbę kliniczną, w układzie grup równoległych, ukierunkowaną na porównanie FF/VI w dawce dostarczanej 92/22 µg/dobę (dawka uwalniana: 100/25 µg) z FP/SAL w dawce 500/100 µg/dobę u pacjentów z astmą. Zastosowano centralną metodę randomizacji – z wykorzystaniem systemu komputerowego - zapewniającą ukrycie kodu alokacji. Podwójne zaślepienie przeprowadzono metodą maskowania. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono jako wysoką (5/5 pkt w skali Jadad).

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku  $\geq 12$  lat stosujący preparaty ICS przez okres  $\geq 12$  tyg., w tym przez  $\geq 4$  tyg. w dawce średniej, tj. odpowiadającej 500  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  FP. Średnia wieku wynosiła 44 lata w grupie FF/VI oraz 42 lata w grupie FP/SAL. Średnie wartości FEV1 w grupach FF/VI oraz FP/SAL wynosiły odpowiednio 2,011 l oraz 2,048 l, co odpowiadało 68% oraz 69% w.n. Zgodnie z informacją zawartą w publikacji grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych. Łącznie w badaniu wzięło udział 806 pacjentów, po 403 osoby w każdym z ramion.

Okres interwencji wynosił 24 tygodnie, i poprzedzony był 4-tygodniową fazą wstępną (*run-in*), w trakcie której wszyscy chorzy w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali FP w dawce 500  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . Po zakończeniu fazy *run-in* pacjenci z grupy FF/VI otrzymywali preparat raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (Ellipta), natomiast pacjenci z grupy FP/SAL otrzymywali preparat dwa razy na dobę dostarczany również przy użyciu inhalatora DPI (Diskus lub Accuhaler). W ramach leczenia ratunkowego u wszystkich pacjentów stosowano salbutamol. Stosowanie terapii dodatkowych było niedozwolone.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonych seryjnie w przedziale 0–24 h po podaniu leku, po zakończeniu okresu leczenia (tj. po 24 tyg.) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniu oceniano inne parametry spirometryczne opisujące funkcje płuc oraz parametry dotyczące jakości życia, kontroli choroby, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), w której uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia. W badaniu testowano hipotezę *superiority*.

#### 6.2.2.2. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W porównaniu pośrednim FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) uwzględniono ogółem trzy badania, w tym jedno dla FF/VI (92/22) oraz dwa dotyczące BUD/FORM (320/18). We wszystkich przypadkach w grupie kontrolnej stosowano PLC.

Do porównania pośredniego FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) włączono dwa badania, w tym jedno dla FF/VI (184/22) oraz jedno dla FP/SAL (1000/100). W obu grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący monoterapię FP (1000). W tabeli poniżej zebrano badania uwzględnione w porównaniu pośrednim (Tabela 67).

Tabela 67.  
Zestawienie badań włączonych do porównania pośredniego w analizie klinicznej dla astmy

Badanie(a)	Porównanie (dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ])
HZA106827	FF/VI (92/22) vs PLC
Berger 2010, Corren 2007	BUD/FORM (320/18) vs PLC
O'Byrne 2013	FF/VI (184/22) vs FP (1000)
Aubier 1999	FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)

## Metodyka

### ***FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)***

Wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jakość metodologiczna badań wahała się w przedziale od średniej do wysokiej; prace oceniono na 3-5 pkt w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>200 pacjentów). Okres interwencji wynosił 12 tygodni i był poprzedzony fazą *run-in*, trwającą od 1 do 5 tyg. w zależności od badania. We wszystkich pracach podczas fazy *run-in* pacjenci otrzymywali salbutamol „na żądanie”. Stosowanie podtrzymującej terapii przeciwastmatycznej nie było dozwolone w badaniu Corren 2007, natomiast w pracy HZA106827 chorzy kontynuowali ICS sprzed badania, a w pracy Berger 2010 otrzymywali BUD/FORM w dawce 320/18 µg/dobę. Po zakończeniu fazy *run-in* przeprowadzano randomizację w odniesieniu do chorych, którzy spełnili dodatkowe kryteria („kryteria randomizacyjne”), szczegółowo omówione w ramach analizy homogeniczności w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej populacji. We wszystkich pracach okres raportowania danych wynosił 12 tyg. Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*superiority*). We wszystkich pracach estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku (HZA106827),
- otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku oraz dla których dostępny był  $\geq 1$  wynik dotyczący pierwszorzędnego punktu końcowego (Berger 2010 i Corren 2007).

### ***FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)***

Obydwa badania (O'Byrne 2013 i Aubier 1999) włączone do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W pracach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jakość metodologiczna badań była wysoka. Jedna z prac (O'Byrne 2013) została oceniona na 5 pkt, a druga (Aubier 1999) z powodu niejasnego opisu metod randomizacji na 4 pkt w skali Jadad.

Obie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>300 pacjentów). Okres interwencji był zbliżony i wynosił 24±4 tyg. Poprzedzony był fazą *run-in* trwającą w zależności od badania 2–4 tyg., w czasie której pacjenci stosowali salbutamol „na żądanie”, a w ramach terapii podtrzymującej kontynuowali ICS w dawkach sprzed badania. Po zakończeniu fazy *run-in* przeprowadzano randomizację w odniesieniu do chorych, którzy spełnili dodatkowe „kryteria randomizacyjne” - omówione szczegółowo w ramach analizy charakterystyki wyjściowej populacji. Okres raportowania danych wynosił od 12 do 24±4 tyg. Badanie Aubier 1999 ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy



porównywanymi grupami (*superiority*), z kolei w badaniu O'Byrne 2013 brak jest informacji na temat testowanej hipotezy dla porównania FF/VI z FP.

W badaniu Aubier 1999 analizę wyników dla skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w pracy O'Byrne 2013 estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku.

Tabela 68.  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla astmy

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu$ g/dobę])	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników	J [pkt.]
		RCT	Z	Układ						
<b>FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)</b>										
<b>HZA106827</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	TAK	TAK	Równoległy	202 vs 203	<b>RI: 4; OI: 12; FU: 2</b>	12 tyg.	<i>Superiority</i>	mITT	3/5
<b>Berger 2010</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	TAK	TAK	Równoległy	154 vs 153	<b>RI: 4–5; OI: 12</b>	12 tyg.	<i>Superiority</i>	mITT	4/5
<b>Corren 2007</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	TAK	TAK	Równoległy	123 vs 122	<b>RI: 1–3; OI: 12</b>	12 tyg.	<i>Superiority</i>	mITT	5/5
<b>FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)</b>										
<b>O'Byrne 2013</b>	<b>FF/VI (184/22) vs FP (1000)</b>	TAK	TAK	Równoległy	197 vs 195	<b>RI: 4; OI: 24</b>	12 i 24 tyg.	bd <sup>a</sup>	mITT	5/5
<b>Aubier 1999</b>	<b>FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)</b>	TAK	TAK	Równoległy	167 vs 165	<b>RI: 2; OI: 28 FU: 2</b>	12, 20 i 28 tyg.	<i>Superiority</i>	ITT	4/5

Z – zaślepienie; RI – *Run in*; OI – okres interwencji; FU – *follow-up*; SK – skuteczność; Bp – bezpieczeństwo; J – skala Jadad.

a) *Superiority* dla porównania FF/VI vs FF i *non-inferiority* dla porównania FF vs FP.

## Populacja

### **FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)**

We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną astmą w wieku  $\geq 12$  lat (HZA106827 i Corren 2007) lub  $\geq 16$  lat (Berger 2010). Średnia wieku we wszystkich badaniach wynosiła ok. 40 lat. Podstawowe informacje dotyczące stopnia obciążenia chorobą (wyjściowe parametry spirometryczne, czas od zdiagnozowania astmy) raportowane były tylko w dwóch z trzech badań (Berger 2010 oraz Corren 2007). Średnia początkowa wartość FEV1 wynosiła 86% w.n. w pracy Berger 2010 i 71% w.n. w badaniu Corren 2007. Stopień nasilenia choroby u pacjentów w obu badaniach wahał się w przedziale od łagodnego do umiarkowanego. Średni czas trwania choroby wynosił 20–21 lat. W badaniu HZA106827, zgodnie z kryteriami włączenia, pacjenci musieli wykazywać FEV1 w zakresie 40–90% w.n., nie podano jednak szczegółowych wartości *baseline*, ani innych danych nt choroby. Pacjenci we wszystkich trzech badaniach stosowali wcześniej leczenie doraźne, a także preparaty ICS i ICS/LABA. Schemat przeprowadzenia wszystkich badań zakładał konieczność spełnienia przez pacjentów dodatkowych „kryteriów randomizacyjnych”, które były zróżnicowane:

- w pracy HZA106827 po zakończeniu okresu *run-in*, w czasie którego chorzy otrzymywali **ICS**, wymagane było stwierdzenie obecności objawów astmy oraz wartości wieczornego FEV1 w zakresie 40–90% w.n.,
- w pracy Corren 2007 po zakończeniu okresu *run-in*, w czasie którego chorzy otrzymywali **PLC**, wymagane było stwierdzenie obecności objawów astmy oraz wartości FEV1 w zakresie 50–85% w.n. (po odstawieniu przez pacjentów ICS),
- w pracy Berger 2010 po zakończeniu okresu *run-in*, w czasie którego chorzy otrzymywali **BUD/FORM**, wymagane było stwierdzenie stabilnej choroby oraz wartości FEV1  $> 75\%$ .

### **FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)**

W obu pracach uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną astmą w wieku  $\geq 12$  lat (średnia wieku 46–50 lat). Średnia początkowa wartość FEV1 była raportowana w obu badaniach i wahała się w zakresie 67–73% w.n., natomiast stopień nasilenia choroby u pacjentów określono jedynie w badaniu O’Byrne 2013 i utrzymywał się on na poziomie od umiarkowanego do ciężkiego. Średni czas trwania choroby w badaniu O’Byrne 2013 wynosił 15–17 lat. W pracy Aubier 1999 nie podano wartości średniej, jednak wiadomo, że  $>50\%$  uczestników cierpiało z powodu astmy przez  $>10$  lat. Pacjenci z obydwu badań stosowali wcześniej leczenie doraźne, a także preparaty ICS. Pacjenci z badania O’Byrne 2013 stosowali dodatkowo preparaty ICS/LABA, natomiast w badaniu Aubier 1999 nie zamieszczono informacji na ten temat. Schemat przeprowadzenia obydwu badań zakładał konieczność spełnienia przez pacjentów dodatkowych „kryteriów randomizacyjnych”, które były zbliżone: po zakończeniu okresu *run-in*, w czasie którego chorzy otrzymywali **ICS**, wymagane było stwierdzenie obecności objawów astmy oraz wartość FEV1 w przedziale 40–90% w.n. (O’Byrne 2013) lub 50–100% w.n. (Aubier 1999).

**Tabela 69.**  
**Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla astmy**

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Asthma			Wcześniejsza terapia [%]			Objawy astmy w chwili randomizacji
				Stopień nasilenia	Średni FEV1 [% w.n.]	Czas trwania choroby [lata]	Leczenie dorażne	ICS	ICS/LABA	
<b>FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)</b>										
<b>HZA106827</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	41 vs 38	42 vs 45	bd	bd <sup>a</sup>	bd	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Berger 2010</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	38 vs 37	38 vs 38	Md–M	86 vs 85	20 vs 20	TAK	TAK	TAK	BRAK
<b>Corren 2007</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	37 vs 36	37 vs 39	Md–M	71 vs 70	20 vs 21	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>FF/VI (200/25) vs FP/SAL (1000/100)</b>										
<b>O'Byrne 2013</b>	<b>FF/VI (184/22) vs FP (1000)</b>	47 vs 47	41 vs 41	M–S	67 vs 68	17 vs 15	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Aubier 1999</b>	<b>FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)</b>	46 vs 50	57 vs 53	bd	73 vs 73	bd <sup>b</sup>	TAK	TAK	bd	TAK

Md – mild, M – moderate; S – severe; VS – very severe.

a) Zgodnie z kryteriami włączenia do badania FEV1 musiał wynosić 40–90% w.n.

b) U 53% i 54% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej choroba trwała >10 lat.

## Komparatory

### *FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)*

Wspólną grupę referencyjną dla FF/VI (92/22) oraz komparatora BUD/FORM (320/18) stanowi PLC.



### *FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)*

Wspólną grupę referencyjną dla FF/VI (200/25) oraz komparatora FP/SAL (1000/100) stanowi FP (1000).



## Dawkowanie

### *FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)*

W badaniu HZA106827 stosowano preparat FF/VI w dawce 92/22 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD (92/22 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI. W pozostałych dwóch pracach (Berger 2010 i Corren 2007) stosowano preparat BUD/FORM w dawce 80/4,5 µg w postaci dwóch inhalacji BID (320/18 µg/dobę). Preparaty BUD/FORM podawano za pomocą inhalatora pMDI.

W ramach leczenia ratunkowego u wszystkich pacjentów stosowano salbutamol. W badaniu HZA106827 nie zamieszczono informacji nt. terapii dodatkowych, natomiast w badaniach Berger 2010 i Corren 2007 stosowanie terapii dodatkowych było niedozwolone.

### *FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)*

W badaniu O'Byrne 2013 stosowano preparat FF/VI w dawce 184/22 µg w postaci pojedynczej inhalacji QD (184/22 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI (Eliipta), natomiast w pracy Aubier 1999 stosowano preparat FP/SAL w dawce 500/50 µg w postaci pojedynczej inhalacji BID (1000/100 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI (Diskus). Wspólną grupę referencyjną stanowił FP, który w obu badaniach stosowano w dawce 500 µg w postaci pojedynczej inhalacji BID (1000 µg/dobę) za pomocą inhalatora DPI (Diskus).

W ramach leczenia ratunkowego u pacjentów z obu badań stosowano salbutamol. W badaniu Aubier 1999 dopuszczano możliwość stosowania terapii dodatkowych, w tym leków antycholinergicznym, teofiliny oraz kromoglikanu sodu, natomiast w badaniu O'Byrne 2013 stosowanie terapii dodatkowych było niedozwolone.

Tabela 70.  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla astmy

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Sposób dawkowania w grupie badanej			Sposób dawkowania w grupie kontrolnej			Kointerwencje	
		Dawka jednostkowa [µg]	Podanie	Inhalator	Dawka jednostkowa [µg]	Podanie	Inhalator	Leczenie ratunkowe	Leczenie dodatkowe (podtrzymujące)
<b>FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)</b>									
<b>HZA106827</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	92/22	1 inh./QD	DPI	x	x	x	salbutamol	bd
<b>Berger 2010</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	80/4,5	2 inh./BID	pMDI	x	x	x	salbutamol	niedozwolone
<b>Corren 2007</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	80/4,5	2 inh./BID	pMDI	x	x	x	salbutamol	niedozwolone
<b>FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)</b>									
<b>O'Byrne 2013</b>	<b>FF/VI (184/22) vs FP (1000)</b>	184/22	1 inh./QD.	DPI	500	1 inh./BID	DPI	salbutamol	niedozwolone
<b>Aubier 1999</b>	<b>FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)</b>	500/50	1 inh./BID	DPI	500	1 inh./BID	DPI	salbutamol	ACh, teofilina, kromoglikan sodu

## Punkty końcowe

### ***FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)***

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano dostępność punktów końcowych opisujących: czynność płuc, kontrolę objawów choroby, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa w analizowanych badaniach klinicznych (Tabela 71). Wspomniana analiza wykazała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- czynność płuc:
  - zmiana średniej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w ciągu 12 h lub 24 h (w zależności od schematu dawkowania), po podaniu leku, na końcu badania, tj. po 24 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych,
  - zmiana wartości porannego PEF,
  - zmian wartości wieczornego PEF;
- kontrola objawów choroby:
  - odsetek dni bez objawów astmy,
  - odsetek dni bez stosowania terapii ratunkowej,
  - utrata z badania z powodu braku skuteczności;
- jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ;
- bezpieczeństwo terapii:
  - zdarzenia niepożądane ogółem (AE ogółem, SAE ogółem, SAE związane z leczeniem, utrata z badania ogółem),
  - zdarzenia niepożądane z podziałem na rodzaj AE (zapalenie nosogardzieli, chrypka, kandydoza jamy ustnej, infekcja górnych dróg oddechowych ból głowy, ból pleców).

W kolejnym etapie oceniono zgodność definicji w zakresie ww. punktów końcowych oraz dostępność danych w okresie 12 ( $\pm 4$ ) tygodni, która wskazała na spójność w obu obszarach pomiędzy badaniami.

### ***FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)***

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano dostępność punktów końcowych opisujących: czynność płuc, kontrolę objawów choroby, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa w analizowanych badaniach klinicznych (Tabela 71). Wspomniana analiza wykazała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych:

- czynność płuc:
  - zmiana wartości FEV1;
- kontrolę objawów choroby:
  - odsetek dni bez objawów astmy,
  - odsetek dni bez stosowania terapii ratunkowej,
  - utrata z badania z powodu braku skuteczności;
- bezpieczeństwo terapii:



- o zdarzenia niepożądane ogółem (AE ogółem, AE prowadzące do utraty z badania, AE związane z leczeniem, SAE ogółem, SAE związane z leczeniem, utrata z badania ogółem),
- o zdarzenia niepożądane z podziałem na rodzaj AE (chrypka, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa, wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych).

W kolejnym etapie oceniono zgodność definicji w zakresie ww. punktów końcowych oraz dostępność danych w okresie 24 ( $\pm 4$ ) tygodni. Wykazała ona, że ww. punkty końcowe dotyczące skuteczności różnią się w zakresie sposobów pomiaru i/lub sposobu prezentacji danych, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.

**Tabela 71.**  
Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla astmy

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ])	Funkcje płuc		Jakość życia	Objawy astmy	Zdarzenia niepożądane	
		FEV1	PEF			ogółem	z podziałem na rodzaj AE
<b>FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) OI: 12 (<math>\pm 4</math>) tyg.</b>							
HZA106827	FF/VI (92/22) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Berger 2010	BUD/FORM (320/18) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Corren 2007	BUD/FORM (320/18) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) OI: 24 (<math>\pm 4</math>) tyg.</b>							
O'Byrne 2013	FF/VI (184/22) vs FP (1000)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aubier 1999	FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)	✓	x	x	✓	✓	✓

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe o zgodnych definicjach pomiędzy badaniami, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

## Podsumowanie

### **FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)**

Odnalezione badania są zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów podawania interwencji i komparatorów. Dostępne są w nich także jednakowo zdefiniowane punkty końcowe.

Zaobserwowano natomiast heterogeniczność w zakresie:

- interwencji dozwolonych w ramach terapii podtrzymującej w fazie *run-in*, w czasie której pacjenci z badania HZA106827 kontynuowali ICS, chorzy z badania Berger 2010 stosowali BUD/FORM, a uczestnicy pracy Corren 2007 otrzymywali PLC,
- wyjściowej charakterystyki populacji, polegającą na tym, że w chwili randomizacji pacjenci w badaniu dotyczącym porównania FF/VI (92/22) vs PLC (HZA106827) oraz w jednym z badań dla porównania BUD/FORM (320/18) vs PLC (Corren 2007) wykazywali objawy astmy, podczas gdy w drugim mieli stabilną postać choroby (Berger 2010; Tabela 72).

Efektorem powyższych różnic była niejednorodność w zakresie populacji uwzględnionych w poszczególnych badaniach. W pracy HZA106827 dotyczącej FF/VI (92/22) uczestniczyli chorzy,

którzy wykazywali objawy astmy pomimo stosowania ICS, w badaniu Corren 2007 dotyczącym BUD/FORM (320/18) uczestniczyli chorzy, którzy wykazywali objawy astmy po zaprzestaniu terapii ICS, a w badaniu Berger 2010, również dotyczącym BUD/FORM (320/18), uwzględniono pacjentów, którzy mieli stabilną postać choroby, skutecznie kontrolowaną dzięki stosowaniu BUD/FORM. Różnice te uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18). Zostanie przeprowadzone zatem wyłącznie porównanie jakościowe, którego wyniki zostaną zinterpretowane w świetle powyższych ograniczeń.

### **FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)**

Odnalezione badania są zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów podawania interwencji i komparatorów oraz charakterystyki wyjściowej populacji. Potencjalne źródło heterogeniczności może stanowić fakt, że w badaniu O'Byrne 2013 nie było dozwolone stosowanie dodatkowych terapii przeciwastmatycznych w ramach leczenia podtrzymującego, podczas gdy w pracy Aubier 1999 uczestnicy mogli kontynuować terapię sprzed badania z użyciem leków antycholinergicznym, teofiliny lub kromoglikanu sodu. Autorzy publikacji nie podali jednak szczegółowych danych nt. odsetka pacjentów kontynuujących wcześniejsze leczenie, a zatem nie wiadomo, jak bardzo dostępne badania różnią się w tym zakresie. Analiza sposobu raportowania danych w odnalezionych badaniach wykazała brak punktów końcowych dotyczących skuteczności o zbieżnych definicjach, w oparciu o które możliwe byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.

**Tabela 72.**  
Potencjalne źródła heterogeniczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla astmy

Badanie	Porównanie (dawka [ $\mu$ g/dobę])	Faza <i>run-in</i> <sup>a</sup>		Objawy astmy w chwili randomizacji	Dozwolone kointerwencje <sup>a</sup>
		Terapia <sup>a</sup>	Czas trwania		
<b>FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)</b>					
<b>HZA106827</b>	<b>FF/VI (92/22) vs PLC</b>	ICS	4 tyg.	TAK	bd
<b>Berger 2010</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	BUD/FORM	4–5 tyg.	NIE	niedozwolone
<b>Corren 2007</b>	<b>BUD/FORM (320/18) vs PLC</b>	PLC	1–3 tyg.	TAK	niedozwolone
<b>FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)</b>					
<b>O'Byrne 2013</b>	<b>FF/VI (184/22) vs FP (1000)</b>	ICS	4 tyg.	TAK	niedozwolone
<b>Aubier 1999</b>	<b>FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)</b>	ICS	2 tyg.	TAK	ACh, teofilina, kromoglikan sodu

a) W odniesieniu do leczenia podtrzymującego astmy.

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PRZEWLEKLEJ OBUTRACYJNEJ CHOROBY PŁUC

### 7.1. Porównanie bezpośrednie

#### 7.1.1. FF/VI (92/22) z FP/SAL (1000/100)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100) przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Agusti 2013).

##### 7.1.1.1. Czynność płuc

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Agusti 2013 była zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w przebiegu 0–24 h po podaniu leku w porównaniu z wartościami początkowymi (s-FEV1 (0–24 h)). Pozostałymi analizowanymi parametrami czynności płuc były: zmiana średniej ważonej FEV1 mierzonej seryjnie w przebiegu 0–4 h (s-FEV1 (0–4 h)), 0–12 h (s-FEV1 (0–12 h)) i 12–24 h (s-FEV1 (12–24 h)) po podaniu leku oraz zmiana średniej wartości FEV1 przy najniższym stężeniu leku (t-FEV1).

Po 12 tyg. terapii wartości s-FEV1 (0–24 h), s-FEV1 (0–4 h), s-FEV1 (0–12 h), s-FEV1 (12–24 h) oraz t-FEV1 wzrosły zarówno w ramieniu FF/VI (92/22) jak i FP/SAL (1000/100). Analiza porównawcza przeprowadzona *post-hoc* wskazała na istotną statystycznie przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100) w zakresie s-FEV1 (0–4 h) oraz s-FEV1 (0–12h), a zatem w ciągu dnia, nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnośnie pozostałych punktów końcowych (Tabela 73).

Mediana czasu do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego, zdefiniowanego jako wzrost wartości FEV1 o  $\geq 100$  ml względem wartości wyjściowych w dniu 1., w grupie FF/VI (92/22) wynosiła 16 min a w grupie FP/SAL (1000/100) 28 min (Tabela 74).

Tabela 73.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (1000/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
s-FEV1 (0–24 h) [I]	12	224	0,130 (0,22)	233	0,108 (0,22)	0,02 [-0,02; 0,06]	0,282	W
s-FEV1 (0–4 h) [I] ( <i>post-hoc</i> )	12	266	0,205 (0,226)	262	0,162 (0,227)	0,04 [0,004; 0,08]	IS	Ś

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (1000/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
s-FEV1 (0–12 h) [I] (post-hoc)	12	266	0,175 (0,225)	262	0,128 (0,225)	0,05 [0,01; 0,09]	IS	Ś
s-FEV1 (12–24 h) [I] (post-hoc)	12	266	0,088 (0,229)	262	0,087 (0,229)	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	Ś
t-FEV1 [I]	12	242	0,111 (0,24)	245	0,088 (0,24)	0,02 [-0,02; 0,07]	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
<sup>†</sup> wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 74.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (1000/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI]		
Czas do wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego <sup>a</sup> [min]	1d	260	16 (5-240)	260	28 (5-240)	bd	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
<sup>†</sup> wartość p raportowana przez autorów badania;  
a) wzrost względem wartości wyjściowych o  $\geq 100$  ml FEV1 w przebiegu 0–4 h po podaniu leku.

### 7.1.1.2. Jakość życia

Oceny jakości życia w badaniu Agusti 2013 dokonano za pomocą skali SGRQ. Po 12 tyg. terapii obserwowano poprawę jakości życia zarówno w ramieniu FF/VI (92/22), jak i FP/SAL (1000/100) w zakresie wyniku ogólnego, tym niemniej jedynie w ramieniu FF/VI (92/22) obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia. Analiza porównawcza w odniesieniu do średniej zmiany wyniku ogólnego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 75).

Tabela 75.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (1000/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
SGRQ: wynik ogólny	12	266	-4,3 <sup>a</sup> (11,80)	262	-3,0 (11,80)	-1,30 [-3,31; 0,71]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
<sup>†</sup> wartość p raportowana przez autorów badania.  
SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire, wynik w zakresie 0 do 100; gdzie 0 oznacza wysoką jakość życia a 100 niską jakość życia.  
a) zmiana istotna klinicznie.

### 7.1.1.3. Kontrola objawów choroby

Stopień kontroli objawów choroby w badaniu Agusti 2013 analizowano, wyznaczając odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej oraz odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności.

Po 12 tyg. terapii odsetek 24 h okresów bez stosowania terapii ratunkowej był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami i wynosił odpowiednio 62,5 w grupie FF/VI (92/22) oraz 59,8

w grupie FP/SAL (1000/100) (Tabela 76). Porównywalny był także odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (Tabela 77).

Tabela 76.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (1000/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%]	12	266	62,5	262	59,8	2,7	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
 † wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 77.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>							
Utrata z braku skuteczności	12	3/266 (1)	2/262 (1)	1,48 [0,25; 8,95]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
 † wartość p raportowana przez autorów badania.

#### 7.1.1.4. Profil bezpieczeństwa

##### AE ogółem

W badaniu Agusti 2013 raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii oraz AE „szczególnego zainteresowania”. Wystąpienie  $\geq 1$  AE odnotowano u 27% pacjentów w ramieniu FF/VI (92/22) oraz u 26% w grupie FP/SAL (1000/100). Odsetek chorych ze zdarzeniem uznanym przez badaczy za powiązane ze stosowaną terapią był niski (2% vs 3%), podobnie jak odsetek AE prowadzących do utraty z badania (2% vs 1%). SAE występowały sporadycznie (3% vs 1%) i żadne z nich nie zostało uznane przez badaczy za powiązane z terapią (Tabela 78).

Tabela 78.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	12	73/266 (27)	68/262 (26)	1,08 [0,73; 1,59]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd	Ś
AE prowadzące do utraty z badania	12	6/266 (2)	3/262 (1)	1,99 [0,49; 8,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
AE związane z leczeniem	12	4/266 (2)	9/262 (3)	0,43 [0,13; 1,41]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	Ś
SAE ogółem	12	7/266 (3)	3/262 (1)	2,33 [0,60; 9,12]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>SAE związane z leczeniem</b>	12	0/266 (0)	0/262 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania.

## AE szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w badaniu Agusti 2013 przedstawiono dane nt. zaostrzeń POChP. Odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie, wynoszącym 2% w ramieniu FF/VI (92/22) oraz 3% w ramieniu FP/SAL (1000/100). Autorzy wspomnianej pracy nie opisali związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy raportowanymi zaostrzeniami a stosowaną terapią (Tabela 79). Również odsetek pacjentów doświadczających zapalenia płuc był niski (1% vs 1%), i żaden z raportowanych przypadków, w ocenie badaczy, nie był związany z terapią.

Spośród pozostałych AE najczęściej ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- ból głowy (8% vs 7%),
- zapalenie nosogardzieli (3% vs 5%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również większości pozostałych AE, wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100). Wyjątek stanowiły AE związane z miejscowym działaniem sterydów, które rzadziej obserwowano w ramieniu FF/VI (92/22) (wynik niejednoznaczny; OR = 0,29 [0,08; 1,06], NNT = 38 [19; 2245]) oraz AE kardiowaskularne, które istotnie statystycznie częściej raportowano w ramieniu FF/VI (92/22). Żaden z raportowanych przypadków AE kardiowaskularnych nie został uznany przez badaczy za powiązany z terapią (Tabela 79).

W pracy Agusti 2013 nie odnotowano istotnych klinicznie zaburzeń w zakresie parametrów laboratoryjnych ani istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany częstotliwości tętna.

Tabela 79.

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

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%) [n <sub>z</sub> ]	n/N (%) [n <sub>z</sub> ]				
AE kardiowaskularne	12	9/266 (3) [0]	1/262 (<1) [0]	9,14 [1,15; 72,66]	NNH = 33 [18; 141]	bd	W
AE wpływające na poziom glukozy	12	0/266 (0) [0]	2/262 (1) [1]	0,20 [0,01; 4,09]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
AE związane z miejscowym działaniem sterydów	12	3/266 (1) [3]	10/262 (4) [7]	0,29 [0,08; 1,06]	NNT = 38 [19; 2245]	bd	Ś
Bezsenność	12	3/266 (1)	0/262 (0)	6,97 [0,36; 135,67]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd	Ś
Biegunka	12	3/266 (1)	2/262 (1)	1,48 [0,25; 8,95]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Ból brzucha	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Ból gardła	12	0/266 (0) [0]	3/262 (1) [0]	0,14 [0,01; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd	Ś
Ból głowy	12	20/266 (8)	18/262 (7)	1,10 [0,57; 2,13]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
Ból górnej części brzucha	12	3/266 (1)	1/262 (<1)	2,98 [0,31; 28,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Ból kończyn	12	2/266 (<1)	2/262 (1)	0,98 [0,14; 7,04]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Ból mięśni	12	0/266 (0)	3/262 (1)	0,14 [0,01; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd	Ś
Ból pleców	12	10/266 (4)	3/262 (1)	3,37 [0,92; 12,40]	0,03 [-0,0001; 0,05]	bd	Ś
Ból stawów	12	2/266 (<1)	1/262 (<1)	1,98 [0,18; 21,94]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Ból ucha	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Ból zęba	12	3/266 (1)	3/262 (1)	0,98 [0,20; 4,92]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
Bradykardia	12	1/266 (<1) [0]	0/262 (0) [0]	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Choroba niedokrwienności serca	12	1/266 (<1) [0]	0/262 (0) [0]	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Chrypka	12	1/266 (<1) [1]	1/262 (<1) [1]	0,98 [0,06; 15,83]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Dławica piersiowa	12	1/266 (<1) [0]	0/262 (0) [0]	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Drżenie	12	1/266 (<1) [1]	0/262 (0) [0]	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Działanie na wzrok	12	1/266 (<1) [0]	1/262 (<1) [0]	0,98 [0,06; 15,83]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd	Ś

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%) [n <sub>z</sub> ]	n/N (%) [n <sub>z</sub> ]				
Gorączka	12	2/266 (<1)	3/262 (1)	0,65 [0,11; 3,95]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Infekcja dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc)	12	2/266 (1) [0]	0/262 (0) [0]	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Kandydoza jamy ustnej	12	2/266 (1) [2]	4/262 (2) [3]	0,49 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
Kandydoza jamy ustnej i gardła	12	0/266 (0) [0]	3/262 (1) [3]	0,14 [0,01; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd	Ś
Kaszel	12	3/266 (1)	7/262 (3)	0,42 [0,12; 1,62]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	Ś
Mdłości	12	3/266 (1)	1/262 (<1)	2,98 [0,31; 28,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Migotanie przedsionków	12	2/266 (1) [0]	0/262 (0) [0]	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze	12	2/266 (1) [0]	1/262 (<1) [0]	1,98 [0,18; 21,94]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Nadwrażliwość	12	2/266 (1) [0]	2/262 (1) [0]	0,98 [0,14; 7,04]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Obrzęk obwodowy	12	1/266 (<1) [0]	0/262 (0) [0]	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Rwa kulszowa	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Schorzenia kości	12	0/266 (0) [0]	1/262 (<1) [0]	0,33 [0,01; 8,07]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Skręcenie więzadła	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Słuczenie	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Świąd	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Tachykardia	12	2/266 (1) [0]	0/262 (0) [0]	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Zaostrzenia	12	6/266 (2) <sup>a</sup>	7/262 (3) <sup>a</sup>	0,84 [0,28; 2,54]	-0,00 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie gardła	12	2/266 (<1)	0/262 (0)	4,96 [0,24; 103,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	12	8/266 (3)	12/262 (5)	0,65 [0,26; 1,61]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie płuc	12	1/266 (<1) [0]	2/262 (1) [0]	0,49 [0,04; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Zgony	12	1/266 (<1)	0/262 (0)	2,97 [0,12; 73,14]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n<sub>z</sub>] – liczba przypadków związanych z terapią.

a) wszystkie wyleczone



Tabela 80.

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

Punkt końcowy	OI [tyg.]	n/N	
		FF/VI (92/22)	FP/SAL (1000/100)
Choroba niedokrwienna serca	12	1/266	0/262
Dławica piersiowa	12	1/266	0/262
Migotanie przedsionków	12	2/266	0/262
POChP	12	1/266	0/262
POChP – zaostrzenie infekcyjne	12	1/266	0/262
Rak jelita grubego	12	1/266	0/262
SAE prowadzące do zgonu	12	1/266	0/262
Zapalenie płuc	12	1/266	2/262
Zapalenie ślinianek	12	0/266	1/262
Zastoinowa niewydolność serca <sup>a</sup>	12	1/266	0/262
Zatrucie pokarmowe	12	1/266	0/262

a) prowadząca do zgonu.

### 7.1.2. FF/VI (92/22) z TIO (10) w populacji z obciążeniem kardiologicznym

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (92/22) względem TIO (10) przeprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań RCT (HZC115805, HZC115247), w których uczestniczyli pacjenci z POChP z chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub z podwyższonym ryzykiem chorób tego układu.

#### 7.1.2.1. Czynność płuc

Oceny czynności płuc w obu badaniach dokonano za pomocą zmiany średniej wartości FEV1 przy najniższym stężeniu leku (t-FEV1). Dodatkowo, w badaniu HZC115805 oceniano zmianę średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie w przeciągu 0–24 h po podaniu leku w porównaniu z wartościami wyjściowymi (I-rzędowy punkt końcowy), a w badaniu HZC115247 oceniano zmianę średniej wartości parametru IC, przy najniższym stężeniu leku (t-IC).

Po 12 tyg. terapii wartości t-FEV1, s-FEV1 (0–24 h) oraz t-IC wzrosły zarówno w ramieniu FF/VI (92/22), jak i TIO (10). Analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w żadnym z analizowanych przypadków (Tabela 81).

Porównywalna pomiędzy ocenianymi interwencjami była także mediana czasu do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego, zdefiniowanego jako wzrost wartości FEV1 o  $\geq 100$  ml względem wartości wyjściowych w dniu 1. (Tabela 82).

Tabela 81.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		TIO (10)		FF/VI vs TIO	p/TH <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>s-FEV1 (0-24 h) [l]</b>								
HZC115805	12	254	0,117* (0,21)	236	0,095* (0,21)	0,02 [-0,02; 0,06]	0,201	W
<b>t-FEV1 [l]</b>								
HZC115805	12	268	0,098* (0,22)	249	0,093* (0,22)	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	W
HZC115247	12	112	0,117* (0,23)	112	0,080* (0,23)	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	W
Metaanaliza	12	395	x	378	x	0,01 [-0,02; 0,05]	0,38	W
<b>t-IC [l]</b>								
HZC115247	12	104	0,089* (0,42)	100	0,019* (0,41)	0,07 [-0,04; 0,18]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

Tabela 82.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		TIO (10)		FF/VI vs TIO	p <sup>†</sup>	G
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI]		
<b>Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego<sup>a</sup></b>								
HZC115805	1d	304	17 (5-240)	309	20,5 (5-240)	bd	NS	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

a) wzrost FEV1 względem wartości wyjściowych o  $\geq 100$  ml.

### 7.1.2.2. Kontrola choroby

Stopień kontroli objawów choroby w obu badaniach analizowano, oceniając odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności. Analiza porównawcza przeprowadzona po 12 tyg. terapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 83).

Tabela 83.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		TIO (10)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Utrata z braku skuteczności</b>									
HZC115805	12	4/310 (1)	11/313 (4)	0,36 [0,11; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd	Ś		
HZC115247	12	4/127 (3)	3/130 (2)	1,38 [0,30; 6,28]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	Ś		
Metaanaliza	12	8/437 (2)	14/443 (3)	0,57 [0,24; 1,38]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,17	Ś		

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

### 7.1.2.3. Profil bezpieczeństwa

#### AE ogółem

W obu badaniach raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych podczas terapii. Wystąpienie  $\geq 1$  AE stwierdzono u 33% pacjentów w grupie FF/VI (92/22) oraz u 30% w ramieniu TIO (10). Odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu AE był niski (3% vs 4%), podobnie jak odsetek pacjentów doświadczających SAE (4% vs 4%). SAE związane z leczeniem raportowano u  $< 1\%$  pacjentów, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej. Za SAE związane z leczeniem uznano 2 przypadki zapalenia płuc występujące w grupie FF/VI (92/22) oraz 1 przypadek zaostrzenia choroby w grupie TIO (10) (Tabela 84).

Tabela 84.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	TIO (10)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>AE ogółem</b>							
HZC115247	12	31/127 (24)	34/130 (26)	0,91 [0,519; 1,60]	-0,02 [-0,12; 0,09]	bd	Ś
HZC115805	12	113/310 (36)	99/313 (32)	1,24 [0,89; 1,73]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd	Ś
Metaanaliza	12	144/437 (33)	133/443 (30)	1,15 [0,86; 1,52]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,36	Ś
<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>							
HZC115247	12	7/127 (6)	6/130 (5)	1,21 [0,39; 3,69]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	Ś
HZC115805	12	6/310 (2)	12/313 (4)	0,50 [0,18; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	Ś
Metaanaliza	12	13/437 (3)	18/443 (4)	0,72 [0,35; 1,50]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,24	Ś
<b>SAE ogółem</b>							
HZC115247	12	7/127 (6)	9/130 (7)	0,78 [0,28; 2,17]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	Ś
HZC115805	12	10/310 (3)	10/313 (3)	1,01 [0,41; 2,46]	0,0003 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	12	17/437 (4)	19/443 (4)	0,90 [0,46; 1,77]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0,71	Ś
<b>SAE związane z leczeniem</b>							
HZC115247	12	0/127 (0)	1/130 (1)	0,34 [0,01; 8,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś
HZC115805	12	2/310 (1)	0/313 (0)	5,08 [0,24; 106,27]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd	Ś
Metaanaliza	12	2/437 (<1)	1/443 (<1)	1,53 [0,25; 9,19]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,23	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

#### AE szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w badaniu HZC115247 przedstawiono dane nt. zaostrzeń POChP, które odnotowano u 4% pacjentów w ramieniu FF/VI (92/22) oraz u 5% chorych w ramieniu TIO (10) (Tabela 86). Zaostrzenia, które uznano za ciężkie, występowały odpowiednio

u 2% i 4% pacjentów. W obu badaniach łącznie odnotowano 5 przypadków zapalenia płuc, które miały charakter ciężki (Tabela 87).

Spośród zdarzeń niepożądanych najczęściej ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- ból głowy (5% vs 6%),
- zapalenie nosogardzieli (5% vs 4%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również pozostałych AE, wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10) w odniesieniu do zmiany aPWV (aortalna prędkość fali tętna) stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy w badaniu HZC11527 (Tabela 85). W obu grupach SAE o charakterze kardiologicznym należały do zdarzeń rzadkich, niemniej w grupie FF/VI (92/22) odnotowano jedynie fluktuacje ciśnienia tętniczego u jednego pacjenta, podczas gdy w grupie TIO (10) raportowano po  $\geq 1$  przypadku z wymienionych zdarzeń: nagłe zatrzymanie krążenia, niewydolność serca, ostry zawał serca, zatrzymanie krążenia i oddechu (Tabela 87).

**Tabela 85.**

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		TIO (10)		FF/VI vs TIO	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Zmiana aPWV [m/s]</b>								
<b>HZC115247</b>	12	106	-0,859* (2,67)	102	-1,118* (2,65)	0,26 [-0,46; 0,98]	0,484	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

Tabela 86.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Astenia	HZC115247	12	0/127 (0)	2/130 (2)	0,20 [0,01; 4,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	Ś
	HZC115247	12	3/127 (2)	5/130 (4)	0,60 [0,14; 2,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
Ból głowy	HZC115805	12	18/310 (6)	23/313 (7)	0,78 [0,41; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	Ś
	Metaanaliza	12	21/437 (5)	28/443 (6)	0,75 [0,42; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,76	Ś
Ból kończyn	HZC115247	12	2/127 (2)	0/130 (0)	5,20 [0,25; 109,37]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Ból pleców	HZC115247	12	1/127 (1)	2/130 (2)	0,51 [0,05; 5,67]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
	HZC115805	12	9/310 (3)	9/313 (3)	1,01 [0,40; 2,58]	0,0003 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
	Metaanaliza	12	10/437 (2)	11/443 (2)	0,92 [0,39; 2,19]	-0,002 [-0,02; 0,02]	0,60	Ś
Ból stawów	HZC115247	12	3/127 (2)	2/130 (2)	1,55 [0,25; 9,43]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd	Ś
Ból szyi	HZC115247	12	0/127 (0)	2/130 (2)	0,20 [0,01; 4,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	Ś
Duszności	HZC115247	12	3/127 (2)	1/130 (1)	3,12 [0,32; 30,41]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	Ś
Ekstrasystole nadkomorowe	HZC115247	12	1/127 (1)	3/130 (2)	0,34 [0,03; 3,27]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	Ś
Gorączka	HZC115247	12	2/127 (2)	0/130 (0)	5,20 [0,25; 109,37]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Kandydoza jamy ustnej	HZC115805	12	9/310 (3)	5/313 (2)	1,84 [0,61; 5,60]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Kandydoza jamy ustnej i gardła	HZC115805	12	2/310 (1)	0/313 (0)	5,08 [0,24; 106,27]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd	Ś
Kandydoza przełyku	HZC115805	12	0/310 (0)	1/313 (<1)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Kandydoza ogółem	HZC115805	12	11/310 (4)	6/313 (2)	1,88 [0,69; 5,15]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Słuczenie	HZC115247	12	2/127 (2)	0/130 (0)	5,20 [0,25; 109,37]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Zaostrzenie POChP	HZC115247	12	5/127 (4)	7/130 (5)	0,72 [0,22; 2,33]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	HZC115247	12	5/127 (4)	4/130 (3)	1,29 [0,34; 4,92]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś

Zdarzenie niepożądane	Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
			n/N (%)	n/N (%)				
	HZC115805	12	16/310 (5)	13/313 (4)	1,26 [0,59; 2,66]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
	Metaanaliza	12	21/437 (5)	17/443 (4)	1,26 [0,66; 2,43]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,97	Ś
<b>Zapalenie płuc</b>	HZC115247	12	2/127 (2)	0/130 (0)	5,20 [0,25; 109,37]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

Tabela 87.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n <sub>z</sub> ]	
			FF/VI (92/22)	TIO (10)
Anemia pooperacyjna	HZC115805	12	1/310	0/3013
Depresja	HZC115805	12	0/310	1/313
Epilepsja	HZC115805	12	0/310	1/313
Fluktuacje ciśnienia tętniczego	HZC115805	12	1/310	0/313
Gorączka	HZC115247	12	1/127	0/130
Hipercholesterolemia	HZC115805	12	0/310	1/313
Infekcja dróg moczowych	HZC115805	12	2/310	0/313
Infekcja po przeszczepie	HZC115805	12	0/310	1/313
Infekcja po zabiegu	HZC115805	12	1/310	0/313
Kamica trzustkowa	HZC115247	12	1/127	0/130
Niedrożność dróg żółciowych	HZC115247	12	1/127	0/130
Nadużywanie alkoholu	HZC115805	12	0/310	1/313
Nagle zatrzymanie krążenia	HZC115805	12	0/310	2/313
Niewydolność serca <sup>a</sup>	HZC115805	12	0/310	1/313
Odwodnienie	HZC115805	12	0/310	1/313
Ostry brzuch	HZC115247	12	1/127	0/130
Ostry zawał serca	HZC115805	12	0/310	1/313
Owrzodzenie skóry	HZC115247	12	0/127	1/130
POChP	HZC115805	12	2/310	1/313
Powikłania po zabiegu kardiologicznym	HZC115805	12	0/310	1/313
Rak oskrzela	HZC115247	12	1/127	0/130
Rak trzustki	HZC115805	12	1/310	0/313
Ropień okołomigdałkowy	HZC115247	12	0/127	1/130
Wielokrotne urazy <sup>a</sup> (wypadek samochodowy)	HZC115247	12	0/127	1/130
Zakrzepica	HZC115805	12	1/310	0/313
Zaostrzenie POChP	HZC115247	12	2/127	5/130 [1]
Zapalenie płuc	HZC115247	12	2/127	0/130
	HZC115805	12	3/310 [2]	0/313
Zespół Leriche'a	HZC115805	12	0/310	1/313
Zastoinowa niewydolność serca	HZC115805	12	0/310	1/313
Zatorowość płucna <sup>a</sup>	HZC115247	12	0/127	1/130
Zatrucie alkoholowe	HZC115805	12	0/310	1/313

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n <sub>z</sub> ]	
			FF/VI (92/22)	TIO (10)
Zatrzymanie krążenia i oddechu <sup>a</sup>	HZC115805	12	0/310	2/313
Zmieniony stan świadomości	HZC115247	12	1/127	0/130
Złamanie rzepki	HZC115805	12	1/310	0/313
SAE prowadzące do zgonu	HZC115247	12	0/127	2/130
	HZC115805	12	0/310	2/313

[n<sub>z</sub>] – liczba przypadków związanych z terapią.  
a) prowadzące do zgonu.

## 7.2. Porównanie pośrednie

### 7.2.1. FF/VI (92/22) z TIO(10)

Zidentyfikowane w toku wyszukiwania systematycznego prace dotyczące porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z POChP, u których występowały choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższone ryzyko tych chorób. Z tego względu poszukiwano badań umożliwiających porównanie FF/VI (92/22) względem TIO (10) w docelowej populacji pacjentów, tj. bez względu na obecność chorób współistniejących. Zidentyfikowano w sumie 12 badań, w tym 2 prace dla FF/VI (92/22) (Kerwin 2013, Martinez 2013) oraz 11 prac dla TIO (10). We wszystkich grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący PLC. Ocena stopnia homogeniczności badań wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Niemniej było ono możliwe jedynie w odniesieniu do nielicznych punktów końcowych. Z tego względu w poniższej analizie w pierwszej kolejności prezentowano wyniki pochodzące z porównania pośredniego z dostosowaniem, a w przypadku, gdy nie było to możliwe, prezentowano wyniki w sposób jakościowy. W poniższej analizie przedstawiono wyniki umożliwiające porównanie pomiędzy analizowanymi terapiami. Szczegółowe dane pochodzące z każdego z badań przedstawiono w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

#### 7.2.1.1. Czynność płuc

Obie analizowane terapie powodują istotną statystycznie poprawę parametrów spirometrycznych. Uzyskane wyniki w badaniach z placebo wskazują, że zarówno FF/VI (92/22), jak i TIO (10) prowadzą do istotnej statystycznie poprawy wyniku t-FEV1 i PEF AM, po 24–26 tyg. leczenia, a także do poprawy p-FEV1 w 1. dniu terapii. Dodatkowo, przewagę FF/VI (92/22) nad PLC obserwowano w odniesieniu do s-FEV1 (0–4 h) po 24 tyg. oraz w odniesieniu do redukcji mediany czasu do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego w 1. dniu terapii. W przypadku TIO (10) przewagę nad PLC dodatkowo obserwowano w zakresie PEF AM, FEV1 (AUC: 0–3 h, 0–4 h, 0–12 h; 0–24 h), IC i efektu bronchodilatacyjnego (dane zaprezentowane w Aneksie).



Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, z wykorzystaniem metody Buchera, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10) w odniesieniu do t-FEV1 i PEF AM po 24 tyg. terapii oraz p-FEV1 w 1. dniu leczenia (Tabela 88). W przypadku pozostałych punktów końcowych przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera nie było możliwe.

#### **7.2.1.2. Jakość życia**

Oceny jakości życia w badaniach dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC dokonano za pomocą kwestionariusza CRQ-SAS, natomiast w badaniach dla porównania TIO (10) vs PLC w tym celu wykorzystano kwestionariusz SGRQ. Wykazano, że obie analizowane terapie powodują istotną statystycznie poprawę jakości życia względem PLC. Istotną statystycznie poprawę jakości życia obserwowano zarówno w zakresie wyniku ogólnego, jak również w zakresie komponent wchodzących w skład poszczególnych skal. W badaniach dla TIO (10) analizowano także odsetek chorych uzyskujących istotną klinicznie poprawę, zdefiniowaną jako redukcję wyniku ogólnego o  $\geq 4$  pkt w skali SGRQ, wykazując istotną statystycznie przewagę TIO (10) nad PLC (Tabela 89). Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera ze względu na różnice w zastosowanych skalach nie było możliwe.

Tabela 88.  
Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MD [95%CI]				
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	FF/VI (92/22) vs PLC	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	TIO (10) vs PLC	FF/VI (92/22) vs TIO (10)
t-FEV1 [l]	24-26	283 vs 278	0,13 [0,09; 0,17]	4738 vs 4367	0,12 [0,10; 0,13]	0,01 [-0,03; 0,05]
p-FEV1 [l]	1d	409 vs 411	0,14 [0,12; 0,17]	1904 vs 1442	0,14 [0,12; 0,15]	0,00 [-0,03; 0,03]
PEF AM [l/min]	24-26	410 vs 412	23,64 [19,06; 28,21]	1100 vs 866	18,05 [12,19; 23,91]	5,59 [-1,84; 13,02]

GRADE: niski.

Tabela 89.  
Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		OI [tyg.]	Punkt końcowy	TIO (10) vs PLC	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD [95% CI]			N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
24	CRQ-SAS: wynik ogólny [pkt]	410 vs 412	0,23 [0,11; 0,35]	24-26	SGRQ: wynik ogólny [pkt]	4961 vs 4349	-2,61 [-3,13; -2,09]
24	x	x	x	24-26	SGRQ: wynik ogólny – klinicznie istotna poprawa (↓ ≥4 pkt.) [%]	1099 vs 841	1,34** [1,11; 1,61]
24	CRQ-SAS: opanowanie objawów choroby (ang. <i>mastery domain</i> ) [pkt]	410 vs 412	0,20 [0,04; 0,35]	24-26	SGRQ: objawy [pkt]	3588 vs 3254	-3,75 [-4,66; -2,84]
24	CRQ-SAS: funkcje emocjonalne [pkt]	410 vs 412	0,19 [0,05; 0,32]	24-26	SGRQ: wpływ [pkt]	3726 vs 3364	-2,39 [-3,46; -1,33]
24	CRQ-SAS: duszność [pkt]	293 vs 281	0,27 [0,11; 0,43]	24-26	SGRQ: aktywność [pkt]	3540 vs 3205	-3,13 [-4,37; -1,88]
24	CRQ-SAS: zmęczenie [pkt]	410 vs 412	0,30 [0,15; 0,44]	24-26	x	x	x

GRADE: niski.

\*\* – OR

CRQ-SAS: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali; SGRQ: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali.

### 7.2.1.3. Kontrola choroby

Sposób kontroli objawów choroby w dostępnych badaniach oceniano w zróżnicowany sposób. Wyniki badań względem PLC wskazują, że zarówno FF/VI (92/22), jak również TIO (10) po 24–26 tyg. leczenia w sposób istotny statystycznie poprawiają kontrolę POChP poprzez zmniejszenie duszności, redukcję częstości objawów, zmniejszenie liczby przebudzeń z powodu POChP, a ponadto zmniejszają zapotrzebowanie na terapię ratunkową (wzrost odsetka 24 h okresów bez terapii ratunkowej, redukcja liczby inhalacji i in.). Ponadto, TIO (10) w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie redukuje liczbę zaostrzeń i hospitalizacji z powodu POChP (Tabela 91) W badaniach dla FF/VI (92/22) zaostrzenia oceniano w ramach analizy bezpieczeństwa, nie stwierdzając różnic względem PLC (Rozdz. 7.2.1.4).

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10) po 24–26 tyg. terapii w zakresie użycia terapii ratunkowej oraz utraty z badania z powodu braku skuteczności (Tabela 90).

Tabela 90.

Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MD/OR** [95% CI]						
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	(%) <sub>b</sub> vs (%) <sub>k</sub>	FF/VI (92/22) vs PLC	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	(%) <sub>b</sub> vs (%) <sub>k</sub>	TIO (10) vs PLC	FF/VI (92/22) vs TIO (10)
Użycie terapii ratunkowej ogółem [inh. /dobę]	24-26	410 vs 412	ND	-0,80 [-0,95; -0,66]	1023 vs 758	ND	-0,72 [-1,18; -0,26]	-0,08 [-0,56; 0,40]
Utrata z powodu braku skuteczności	24-26	410 vs 412	5% vs 8%	0,61** [0,34; 1,08]	1124 vs 868	1% vs 3%	0,45** [0,24; 0,85]	1,35** [0,58; 3,19]

GRADE: niski.

Tabela 91.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		OI [tyg.]	Punkt końcowy	TIO (10) vs PLC	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD [95% CI]			N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
24	Duszność [pkt]	410 vs 412	-0,31 [-0,39; -0,23]	24-26	TDI: wynik ogólny ( <i>ang. focal score</i> ) [pkt]	1535 vs 1044	0,80 [0,55; 1,06]
24	x	x	x	24-26	TDI: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa (↑ ≥1 pkt)	1937 vs 1444 (50% vs 39%)	1,55** [1,26; 1,91]
24	Kaszel [pkt]	410 vs 412	-0,17 [-0,23; -0,10]	24-26	Odsetek dni wolnych od objawów choroby [%]	1017 vs 756	1,45 [-0,44; 3,34]
24	Plwocina [pkt]	410 vs 412	-0,13 [-0,19; -0,06]				
24	x	x	x	24	Średnia dzienna liczba objawów choroby	212 vs 206	<0,01 (TIO > PLC)
24	x	x	x	24-26	Odsetek dni z ograniczoną kontrolą objawów [%]	600 vs 565	-4,81 [-8,22; -1,40]
24	x	x	x	26	Odsetek dni bez ograniczonej aktywności [%]	808 vs 553	4,23 [0,68; 7,77]
24	Liczba 24 h – okresów wolnych od terapii ratunkowej ( <i>post-hoc</i> )	410 vs 412	16,27 [12,31; 20,23]	26	Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%]	809 vs 554	3,11 [-0,91; 7,13]
24	x	x	x	26	Użycie terapii ratunkowej w ciągu dnia [inh./dzień]	418 vs 195	-0,25 [-0,46; -0,04]
24	x	x	x	24	Średnia dzienna liczba inhalacji terapii ratunkowej	212 vs 206	≤0,001 (TIO > PLC)

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		OI [tyg.]	Punkt końcowy	TIO (10) vs PLC	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD [95% CI]			N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
24	Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej	410 vs 412	-0,17 [-0,23; -0,11]	26	Odsetek nocy bez przebudzeń [%]	812 vs 556	4,50 [1,32; 7,68]
				26	Użycie terapii ratunkowej w ciągu nocy [inh./noc]	422 vs 198	-0,18 [-0,35; -0,01]
24	Liczba przebudzeń wymagających terapii ratunkowej u pts. z ≥1 przebudzeniem w trakcie okresu wyjściowego	410 vs 412	-0,34 [-0,48; -0,20]	x	x	x	x
24	x	x	x	24-26	Zaostrzenia ogółem	1731 vs 1733 (27% vs 31%)	0,80** [0,69; 0,92]
24	x	x	x	24-26	Liczba zaostrzeń [pacjent/rok]	1316 vs 1315	IS (TIO > PLC)
24	x	x	x	26	Liczba zaostrzeń [zdarzenia/rok]	895 vs 650	0,62 [0,46; 0,78]
24	x	x	x	26	Zaostrzenia umiarkowane–poważne	480 vs 232 (18% vs 26%)	0,62** [0,42; 0,90]
24	x	x	x	24-26	Zaostrzenia wymagające dodatkowej terapii	701 vs 441 (15% vs 19%)	0,68** [0,49; 0,93]
24	x	x	x	24	Hospitalizacje ogółem	402 vs 400 (12% vs 23%)	0,47** [0,32; 0,68]
24	x	x	x	24-26	Hospitalizacje z powodu zaostrzenia	2017 vs 1756 (4% vs 7%)	0,69** [0,51; 0,91]
24	x	x	x	24-26	Czas do pierwszego zaostrzenia [mies.]	1316 vs 1315	IS (TIO > PLC)
24	x	x	x	24-26	Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [mies.]	1316 vs 1315	NS

GRADE: niski.

\*\* – OR

Duszność, Kaszel, Plwocina: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali.

TDI: poprawę oznacza wzrost w skali.

Ograniczona kontrola objawów choroby: poprawę rezultatu oznacza spadek w skali.

#### 7.2.1.4. Profil bezpieczeństwa

##### AE ogółem

W badaniach dla FF/VI (92/22) względem PLC w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii z częstością  $\geq 3\%$  (w którymkolwiek z ramion) oraz AE „szczególnego zainteresowania”. W badaniach dla porównania TIO (10) względem PLC raportowano zdarzenia niezależnie od częstości ich występowania lub z częstością  $\geq 2-5\%$  w zależności od badania, lub nie podano informacji na ten temat.

Wyniki badań dla FF/VI (92/22) i TIO (10) wskazują że oba leki cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi a PLC w odniesieniu do AE ogółem oraz SAE ogółem (dane zaprezentowane w Aneksie). Dodatkowo, w badaniach dla porównania FF/VI (92/22) względem PLC raportowano AE związane z leczeniem, a w badaniach dla TIO (10) względem PLC, SAE związane z leczeniem. W obu przypadkach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Analiza AE prowadzących do utraty z badania wskazała na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz istotną statystycznie przewagę TIO (10) vs PLC (dane zaprezentowano w Aneksie).

Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej metodą Buchera wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do AE ogółem oraz SAE ogółem. Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczający AE prowadzącego do utraty z badania odnotowano w grupie FF/VI (92/22) niż TIO (10) (Tabela 92). W grupie leczonej FF/VI (92/22) terapię najczęściej przerywano z powodu wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych.

##### AE szczegółowe

W badaniach dotyczących porównania FF/VI (92/22) względem PLC do najczęściej raportowanych AE ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) należały: AE kardiologiczne (8% vs 11%), zaostrzenia POChP (8% vs 10%), AE związane z miejscowym działaniem leku (7% vs 4%), ból głowy (7% vs 5%), infekcje górnych dróg oddechowych (7% vs 3%) oraz zapalenie nosogardzieli (9% vs 8%). Analiza statystyczna w odniesieniu do większości wyżej wymienionych, jak również pozostałych AE, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a PLC. Wyjątek pod tym względem stanowiły infekcje dolnych dróg oddechowych, które rzadziej obserwowano w ramieniu FF/VI (92/22) (wynik niejednoznaczny; OR = 0,14 [0,02; 1,14], NNT = 35 [19; 389]) oraz kandydoza jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje i zakażenia związane z terapią, które istotnie statystycznie częściej raportowano w ramieniu FF/VI (92/22) aniżeli w ramieniu PLC (dane zaprezentowane w Aneksie).

W badaniach dotyczących porównania TIO (10) względem PLC do najczęściej raportowanych AE ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) należały: zaostrzenia POChP (24% vs 29%), bakteryjna infekcja

górnych dróg oddechowych (5% vs 6%), infekcja górnych oddechowych (6% vs 7%), zapalenie nosogardzieli (8% vs 8%) oraz kaszel (5% vs 5%). Analiza statystyczna w odniesieniu do większości wyżej wymienionych, jak również rzadziej występujących AE, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIO (10) a PLC. Wyjątek pod tym względem stanowiła biegunka, którą raportowano znamiennie statystycznie rzadziej w grupie TIO (10) oraz suchość w ustach, którą istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie TIO (10). Ponadto, w grupie TIO (10), częściej niż w grupie PLC, raportowano duszność (wynik niejednoznaczny; OR = 4,91 [0,63; 38,63], NNH = 60 [31; 822]) (dane zaprezentowane w Aneksie).

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa zarówno w badaniach dla FF/VI (92/22), jak również dla TIO (10) analizowano zaostrzenia POChP. Wyniki analizy porównawczej przeprowadzonej metodą Buchera wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. (Tabela 92). Ponadto, wyniki analizy porównawczej z wykorzystaniem metody Buchera, dla pozostałych punktów końcowych, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) vs TIO (10) w zakresie: bólu gardła, bólu głowy, bólu pleców, bólu stawów, drżenia, infekcji dolnych dróg oddechowych, kaszlu, nadciśnienia tętniczego, zapalenia nosogardzieli, zapalenia płuc oraz zapalenia zatok (Tabela 92). W grupie otrzymującej FF/VI (92/22) znamiennie statystycznie wyższy niż w ramieniu TIO (10) był odsetek pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych (Tabela 92).

W badaniach dla FF/VI (92/22) nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a PLC w zakresie wpływu terapii na parametry czynności życiowych oraz zmiany stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (dane zaprezentowane w Aneksie). Również dane pochodzące z badań dla TIO (10) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIO (10) a PLC w zakresie parametrów dotyczących czynności życiowych (dane zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 92.  
Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP

Punkt końcowy	OI [tyg.]	OR [95% CI]						
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	(%) <sub>b</sub> vs (%) <sub>k</sub>	FF/VI (92/22) vs PLC	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	(%) <sub>b</sub> vs (%) <sub>k</sub>	TIO (10) vs PLC	FF/VI (92/22) vs TIO (10)
<b>AE ogółem</b>	24–26	410 vs 412	50% vs 48%	1,08 [0,82; 1,42]	1116 vs 859	57% vs 56%	1,03 [0,85; 1,24]	1,05 [0,75; 1,46]
<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>	24–26	410 vs 412	9% vs 10%	0,90 [0,57; 1,43]	1518 vs 1259	4% vs 10%	0,45 [0,33; 0,62]	2,00 [1,15; 3,49]
<b>SAE ogółem</b>	24–26	410 vs 412	6% vs 5%	1,11 [0,60; 2,03]	2030 vs 1774	11% vs 12%	0,99 [0,81; 1,21]	1,12 [0,59; 2,13]
<b>Ból gardła</b>	24–26	206 vs 207	1% vs 1%	0,67 [0,11; 4,03]	480 vs 232	2% vs 3%	0,68 [0,26; 1,82]	0,99 [0,13; 7,63]
<b>Ból głowy</b>	24–26	410 vs 412	7% vs 5%	1,62 [0,31; 8,46]	895 vs 650	3% vs 3%	1,48 [0,80; 2,73]	1,09 [0,19; 6,38]
<b>Ból pleców</b>	24–26	410 vs 412	2% vs 2%	1,00 [0,41; 2,44]	701 vs 441	1% vs 2%	0,62 [0,23; 1,67]	1,61 [0,43; 6,12]
<b>Ból stawów</b>	24–26	206 vs 207	1% vs 1%	1,00 [0,14; 7,20]	480 vs 232	1% vs 1%	0,80 [0,19; 3,39]	1,25 [0,11; 14,35]
<b>Drżenie</b>	24–26	204 vs 205	<1% vs <1%	1,00 [0,06; 16,18]	221 vs 209	1% vs 0%	4,77 [0,23; 99,99]	0,21 [0,00; 13,04]
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>	24–26	206 vs 207	<1% vs 3%	0,14 [0,02; 1,14]	480 vs 232	3% vs 2%	1,16 [0,41; 3,34]	0,12 [0,01; 1,18]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	24–26	410 vs 412	7% vs 3%	2,35 [1,20; 4,59]	895 vs 650	6% vs 7%	0,96 [0,64; 1,46]	2,45 [1,11; 5,38]
<b>Kaszel</b>	24–26	206 vs 207	3% vs 3%	1,00 [0,32; 3,17]	1116 vs 859	5% vs 5%	1,05 [0,68; 1,61]	0,95 [0,28; 3,24]
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	24–26	204 vs 205	1% vs 1%	1,00 [0,20; 5,04]	701 vs 441	2% vs 2%	1,38 [0,54; 3,53]	0,72 [0,11; 4,69]
<b>Zaostrzenia POChP</b>	24–26	410 vs 412	8% vs 10%	0,72 [0,44; 1,17]	1325 vs 1060	24% vs 29%	0,73 [0,60; 0,88]	0,99 [0,58; 1,67]
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	24–26	410 vs 412	9% vs 8%	1,15 [0,69; 1,90]	1116 vs 859	8% vs 8%	0,93 [0,66; 1,29]	1,24 [0,67; 2,27]
<b>Zapalenie płuc</b>	24–26	410 vs 412	1% vs 1%	1,89 [0,51; 6,99]	480 vs 232	1% vs 1%	0,97 [0,24; 3,90]	1,95 [0,29; 13,19]
<b>Zapalenie zatok</b>	24–26	206 vs 207	2% vs 1%	2,03 [0,37; 11,20]	480 vs 232	1% vs <1%	2,92 [0,35; 24,43]	0,70 [0,05; 10,58]

GRADE: niski.



### 7.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jakościowe wyników analizy klinicznej dla populacji z POChP (Tabela 112).

**Tabela 93.**  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla populacji z POChP

Punkt końcowy	Porównanie H2H		Porównanie pośrednie z dostosowaniem
	FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)	FF/VI (92/22) vs TIO (10)	FF/VI (92/22) vs TIO (10)
Czynność płuc	↑	NS	NS
Jakość życia	NS	bd	bd <sup>c</sup>
Kontrola objawów choroby	NS	NS	NS
Zaostrzenia	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
AE ogółem	NS	NS	NS
Szczegółowe AE	↓ [AE zw. z miejscowym działaniem sterydu] ↑ [AE kardiowaskularne <sup>b</sup> ]	NS	↑ [AE prowadzące do utraty z badania] ↑ [Infekcje górnych dróg oddechowych]

Dla pozytywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi korzyść, ↓ badana interwencja przynosi szkodę.

Dla negatywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi szkodę, ↓ badana interwencja przynosi korzyść.

a) Oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa.

b) Żaden z raportowanych AE kardiowaskularnych nie został powiązany z terapią.

c) Wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad PLC w zakresie poprawy jakości życia mierzonej skalą CRQ-SAS, a także istotną statystycznie przewagę TIO (10) nad PLC w zakresie poprawy jakości życia mierzonej skalą SGRQ.

## 8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ASTMY OSKRZELOWEJ

### 8.1. Porównanie bezpośrednie

#### 8.1.1. Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FF/VI (92/22) względem FP/SAL (500/100) przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Woodcock 2013).

##### 8.1.1.1. Czynność płuc

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Woodcock 2013 była zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonych seryjnie w przebiegu 0–24 h po podaniu leku w porównaniu z wartościami początkowymi (s-FEV1 (0-24 h)). Pozostałymi analizowanymi parametrami czynności płuc były: zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonych seryjnie w przebiegu 0–4 h po podaniu leku (s-FEV1 (0-4 h)) oraz zmiana średniej wartości FEV1 przy najniższym stężeniu leku (t-FEV1).

Po 24 tyg. terapii wartości s-FEV1 (0–24 h), s-FEV1 (0–4 h) oraz t-FEV1 wzrosły zarówno w ramieniu FF/VI (92/22), jak i FP/SAL (500/100). Analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w żadnym z analizowanych przypadków (Tabela 94).

Porównywalny był także odsetek pacjentów uzyskujących efekt bronchodilatacyjny, zdefiniowany jako wzrost FEV1 o  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  ml względem wartości początkowych i mierzony po 12 h i 24 h od podania leku, jak również czas do jego wystąpienia (Tabela 95, Tabela 96).

**Tabela 94.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
s-FEV1 (0-24 h) [I]	24	352	0,341* (0,345)	347	0,377* (0,345)	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,162	S
	1d	398	0,316* (0,297)	398	0,346* (0,297)	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	S
s-FEV1 (0-4 h) [I]	24	356	0,360* (0,347)	347	0,394* (0,346)	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	S
	24	397	0,281* (0,381)	389	0,300* (0,381)	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
† wartość p raportowana przez autorów badania; \* - LSM.

Tabela 95.

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)	FP/SAL (500/100)	OR [95%CI]	RD [95% CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Efekt bronchodilacyjny<sup>a</sup> (po 12 h)</b>	24	199/356 (56)	178/354 (50)	1,25 [0,93; 1,68]	0,06 [-0,02; 0,13]	NS	S
<b>Efekt bronchodilacyjny<sup>a</sup> (po 24 h)</b>	24	181/354 (51)	176/354 (50)	1,06 [0,79; 1,42]	0,01 [-0,06; 0,09]	NS	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

† wartość p raportowana przez autorów badania

a) Wzrost o  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  ml FEV1 względem wartości początkowych.

Tabela 96.

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

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Mediana	N	Mediana	HR [95% CI]		
<b>Czas do wystąpienia efektu bronchodilacyjnego<sup>a</sup> [min]</b>	24	400	61	401	59	0,948 [0,797; 1,128] <sup>b</sup>	0,264	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  ml wzrostu FEV1 względem wartości początkowych.

b) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

### 8.1.1.2. Jakość życia

Oceny jakości życia w badaniu Woodcock 2013 dokonano za pomocą skal AQLQ+12 oraz EQ-5D. Po 24 tyg. terapii obserwowano poprawę jakości życia zarówno w ramieniu FF/VI (92/22), jak i FP/SAL (500/100) w każdej z analizowanych skal. Zaobserwowano jednak, że odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia (wzrost o  $\geq 0,5$  pkt w skali AQLQ+12) był istotnie statystycznie wyższy w grupie FF/VI (92/22) niż w ramieniu FP/SAL (500/100). Analiza porównawcza w odniesieniu do średniej zmiany wyniku całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. (Tabela 97)

Szczegółowa analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w odniesieniu do poszczególnych domen kwestionariusza AQLQ+12 (dane nieopublikowane) oraz EQ-5D (Tabela 98).

Tabela 97.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
AQLQ+12: wynik ogólny <sup>a</sup>	24	342	0,46* (0,80)	335	0,37* (0,79)	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	S
EQ-5D VAS: wynik ogólny	24	343	5,5* (11,11)	349	4,1* (11,21)	1,40 [-0,26; 3,06]	NS	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

AQLQ+12 oraz EQ-5D VAS: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali.

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

a) Analiza *post-hoc* wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI a FP/SAL w odniesieniu do poszczególnych domen kwestionariusza AQLQ+12.

Tabela 98.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	OR [95%CI]	RD / NNT [95% CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Skala AQLQ+12</b>							
Poprawa o $\geq 0,5$ pkt (MID) <sup>a</sup>	24	157/342 (46)	127/335 (38)	1,39 [1,02; 1,89]	NNT = 13 [7; 171]	IS	S
<b>EQ-5D<sup>b</sup></b>							
Poruszanie	24	343/403 (85)	339/403 (84)	1,08 [0,74; 1,58]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	S
Samoobsługa	24	395/403 (98)	395/403 (98)	1,00 [0,37; 2,69]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	S
Codziennie czynności	24	339/403 (84)	330/403 (82)	1,17 [0,81; 1,69]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
Ból / Dyskomfort	24	278/403 (69)	266/403 (66)	1,15 [0,85; 1,54]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	S
Lęk / Przygnębienie	24	310/403 (77)	326/403 (81)	0,79 [0,56; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania

a) Analiza *post-hoc*.

b) Odsetek pacjentów raportujących brak problemów w danej domenie.

### 8.1.1.3. Kontrola objawów choroby

Stopień kontroli objawów choroby w badaniu Woodcock 2013 analizowano za pomocą skali ACT. Ponadto, przedstawiono dane nt. utraty z badania z powodu braku skuteczności terapii, jak również analizowano liczbę niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą.

Po 24 tyg. terapii obserwowano poprawę stopnia kontroli objawów astmy zarówno w ramieniu FF/VI (92/22), jak i FP/SAL (500/100). Analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 99).

Porównywalny był także odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu braku jej skuteczności, a średnia liczba niezaplanowanych wizyt lekarskich spowodowanych chorobą w obydwu ramionach była bliska zeru (Tabela 100, Tabela 101).

Tabela 99.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
ACT: wynik ogólny	24	354	2,3* (3,01)	348	2,0* (2,98)	0,30 [-0,14; 0,74]	NS	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali.

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

Tabela 100.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do utraty z badania z powodu braku skuteczności w populacji z astmą

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Utrata z braku skuteczności	24	20/403 (5)	11/403 (3)	1,86 [0,88; 3,94]	0,02 [-0,004; 0,05]	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 101.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do liczby niezaplanowanych porad lekarskich w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
<b>Liczba niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą</b>								
Liczba wizyt domowych (dzień)	24	403	0,0 (0,0)	403	0,0 (0,05)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba wizyt domowych (noc)	24	403	0,0 (0,0)	403	0,0 (0,0)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba wizyt w gabinecie lekarskim	24	403	0,0 (0,29)	403	0,0 (0,18)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba porad ambulatoryjnych	24	403	0,0 (0,05)	403	0,0 (0,05)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym	24	403	0,0 (0,15)	403	0,0 (0,14)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba dni hospitalizacji (OIT, OIOM)	24	403	0,0 (0,0)	403	0,0 (0,0)	bd <sup>a</sup>	bd	S
Liczba dni hospitalizacji	24	403	0,0 (0,20)	403	0,0 (0,39)	bd <sup>a</sup>	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

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

† wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Brak możliwości oszacowania parametrów.

#### 8.1.1.4. Profil bezpieczeństwa

##### AE ogółem

W badaniu Woodcock 2013 raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii z częstością  $\geq 3\%$  (w którymkolwiek z ramion). Odsetek pacjentów, u których odnotowano  $\geq 1$  AE był porównywalny pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) i wynosił odpowiednio 53% vs 49%. Odsetek chorych ze zdarzeniem uznanym przez badaczy za powiązane ze stosowaną terapią był niski (5% vs 4%), podobnie jak odsetek AE prowadzących do utraty z badania (1% vs 2%). SAE

występowały sporadycznie (1% vs 1%) i żadne z nich nie zostało uznane przez badaczy ze powiązane z terapią (Tabela 102).

**Tabela 102.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	24	213/403 (53)	198/403 (49)	1,16 [0,88; 1,53]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd	S
AE prowadzące do utraty z badania	24	6/403 (1)	8/403 (2)	0,75 [0,26; 2,17]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	S
AE związane z leczeniem	24	19/403 (5)	15/403 (4)	1,28 [0,64; 2,56]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	S
SAE ogółem	24	4/403 (1)	5/403 (1)	0,80 [0,21; 2,99]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	S
SAE związane z leczeniem	24	0/403 (0)	0/403 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
† wartość p raportowana przez autorów badania.

### AE dane szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w badaniu Woodcock 2013 przedstawiono dane nt. zaostrzeń astmy. Odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń był niski i wynosił 2% w ramieniu FF/VI (92/22) i 3% w ramieniu FP/SAL (500/100). Tylko nieliczne przypadki zaostrzeń wymagały hospitalizacji (<1% dla każdego z ramion), przy czym żadne z nich nie zostało uznane za powiązane ze stosowaną terapią (Tabela 103).

Spśród pozostałych AE najczęściej (≥5% w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- zapalenie nosogardzieli (11% vs 11%),
- ból głowy (8% vs 10%),
- infekcje górnych dróg oddechowych (6% vs 4%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych dolegliwości, jak również większości pozostałych rzadziej obserwowanych AE wyniki analizy statystycznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100). Wyjątek stanowiły infekcje dróg moczowych obserwowane rzadziej w ramieniu FF/VI (92/22), w odniesieniu do których parametr względny wskazywał brak istotnych statystycznie różnic (OR = 0,06 [0,003; 1,002]), a parametr bezwzględny statystycznie znamiennej korzyść ze stosowania FF/VI (92/22) (NNT = 51 [30; 184]; Tabela 103).

W pracy Woodcock 2013 nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu żadnej z interwencji na oznaki czynności życiowych oraz funkcję wątroby. U jednego pacjenta w ramieniu FP/SAL (500/100) doszło wprawdzie do wzrostu ALT >8 ULN, ale zostało to uznane za niepowiązane z terapią (Tabela 104). Zarówno FF/VI (92/22), jak i FP/SAL (500/100) powodowały nieznaczny wzrost stężenia kortyzolu

w dobowej zbiórce moczu, jednak analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 105).

Tabela 103.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p <sup>†</sup>	G
		n/N (%) [n <sub>z</sub> ]	n/N (%) [n <sub>z</sub> ]				
Ból gardła	24	11/403 (3)	9/403 (2)	1,23 [0,50; 3,00]	0,00 [-0,02; 0,03]	bd	S
Ból głowy	24	34/403 (8)	41/403 (10)	0,81 [0,50; 1,31]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	S
Ból pleców	24	11/403 (3)	11/403 (3)	1,00 [0,43; 2,33]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	S
Ból zęba	24	6/403 (1)	8/403 (2)	0,75 [0,26; 2,17]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	S
Gorączka	24	13/403 (3)	5/403 (1)	2,65 [0,94; 7,51]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd	S
Infekcja dróg moczowych	24	0/403 (0)	8/403 (2)	0,06 [0,003; 1,002]	NNT = 51 [30; 184]	bd	S
Infekcja górnych dróg oddechowych	24	26/403 (6)	16/403 (4)	1,67 [0,88; 3,16]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd	S
Kaszel	24	15/403 (4)	13/403 (3)	1,16 [0,54; 2,47]	0,00 [-0,02; 0,03]	bd	S
Kaszel mokry	24	11/403 (3)	5/403 (1)	2,23 [0,77; 6,49]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd	S
Nieżyt nosa	24	6/403 (1)	7/403 (2)	0,85 [0,25; 2,57]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	S
Przekrwienie błony śluzowej nosa	24	6/403 (1)	7/403 (2)	0,85 [0,28; 2,57]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	S
Wzrost poziomu ALT ponad normę	24	0/403 (0)	1/403 (<1)	0,33 [0,01; 8,19]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd	S
Zaostrzenia	24	10/403 (2) [0]	12/403 (3) [0]	0,83 [0,35; 1,94]	-0,00 [-0,03; 0,02]	bd	S
Zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji	24	1/403 (<1) [0]	2/403 (<1) [0]	0,50 [0,05; 5,52]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd	S
Zapalenie gardła	24	10/403 (2)	7/403 (2)	1,44 [0,54; 3,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	S
Zapalenie nosogardzieli	24	46/403 (11)	46/403 (11)	1,00 [0,65; 1,54]	0,00 [-0,04; 0,04]	bd	S
Zapalenie oskrzeli	24	9/403 (2)	9/403 (2)	1,00 [0,39; 2,55]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	S
Zapalenie zatok	24	12/403 (3)	7/403 (2)	1,74 [0,68; 4,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	S
Zgony	24	0/403 (0)	0/403 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

† wartość p raportowana przez autorów badania; [n<sub>z</sub>] – liczba przypadków związanych z terapią.



Tabela 104.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia	N	Średnia	MD [95%CI]		
Zmiana SBP [mm Hg]	24	403	7,20	403	7,00	0,20	0,787	S
Zmiana DBP [mm Hg]	24	403	-6,20	403	-6,30	0,30	0,618	S
Zmiana częstotliwości tętna [bpm]	24	403	6,80	403	7,30	-0,80	0,222	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
 † wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 105.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w moczu w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FP/SAL (500/100)		FF/VI vs FP/SAL	p <sup>†</sup>	G
		N	Średnia <sup>a</sup>	N	Średnia <sup>a</sup>	TR <sup>a</sup> [95%CI]		
Stężenie kortyzolu w moczu (0-24 h)	24	bd	1,11	bd	1,21	0,85 [0,72; 1,02]	0,075	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.  
 † wartość p raportowana przez autorów badania.  
 a) *Treatment ratio*, wynik raportowany przez autorów badania.

Tabela 106.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	n/N	
		FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)
Astma	24	1/403	2/403
Dezorientacja	24	0/403	1/403
Infekcja dróg moczowych	24	0/403	1/403
Infekcja górnych dróg oddechowych	24	1/403	0/403
Kamica żółciowa	24	1/403	0/403
Zapalenie płuc	24	0/403	1/403
Zatrucie CO	24	0/403	1/403
Zawał serca	24	1/403	0/403

## 8.2. Porównanie pośrednie

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

Nie odnaleziono badań porównujących FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) w sposób bezpośredni. Zidentyfikowano natomiast jedną pracę dla FF/VI (92/22) (HZA106827) i dwie dla BUD/FORM (320/18) (Berger 2010, Corren 2007) dotyczące porównania tych terapii z PLC. Ocena stopnia homogeniczności badań wykazała jednak, że przeprowadzenie porównania pośredniego FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) z dostosowaniem nie jest możliwe, ze względu na znaczne różnice w charakterystyce populacji. Poniższa analiza ma zatem charakter jakościowy. Przedstawiono w niej wyniki umożliwiające porównanie pomiędzy analizowanymi terapiami. Szczegółowe dane z każdego z badań przedstawiono w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

#### 8.2.1.1. Czynność płuc

Obie analizowane terapie powodują istotną statystycznie poprawę parametrów spirometrycznych. Po 12 tyg. stosowania FF/VI (92/22) w porównaniu z PLC obserwowano statystycznie znamienne wzrost:

- wartości s-FEV1 (0–24 h) oraz s-FEV1 (0–4 h),
- wartości t-FEV1 oraz FEV1 mierzonego 12 h po podaniu leku,
- wartości PEF AM oraz PEF PM,
- prawdopodobieństwa wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego, zdefiniowanego jako wzrost FEV1 o  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  ml względem wartości początkowych po 24 h od podania leku (Tabela 107).

Podobnie, po 12 tyg. terapii BUD/FORM (320/18) w porównaniu z PLC obserwowano statystycznie znamienne wzrost:

- wartości s-FEV1 (0–12 h),
- wartości t-FEV1 AM oraz t-FEV1 PM,
- wartości PEF AM oraz PEF PM,
- prawdopodobieństwa wystąpienia wzrostu FEV1 o  $\geq 15\%$  oraz o  $\geq 12\%$  względem wartości początkowych (Tabela 107).

#### 8.2.1.2. Jakość życia

Oceny jakości życia w dostępnych badaniach dokonano za pomocą skali AQLQ. W badaniu dla porównania FF/VI (92/22) względem PLC analiza objęła wszystkich pacjentów (AQLQ+12), natomiast w badaniach dla BUD/FORM (320/18) względem PLC uwzględniono wyłącznie podgrupę chorych pełnoletnich (AQLQ[S]). Wykazano, że obie analizowane terapie powodują istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z PLC. Ponadto, w badaniach dla BUD/FORM (320/18) analizowano odsetek chorych uzyskujących istotną klinicznie poprawę oraz istotne klinicznie

pogorszenie jakości życia, zdefiniowane jako odpowiednio wzrost oraz spadek o  $\geq 0,5$  pkt w skali AQLQ[S] i wykazano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM (320/18) nad PLC (Tabela 107).

Tabela 107.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc i jakości życia w populacji z astmą

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		Punkt końcowy	BUD/FORM (320/18) vs PLC			
		HZA106827			Berger 2010		Corren 2007	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
12	s-FEV1 (0-24 h) [l]	108 vs 95	0,30 [0,18; 0,42]	s-FEV1 (0-12 h) [l]	41 vs 33	0,33 [0,13; 0,53]	123 vs 122	0,38 [0,29; 0,47]
12	s-FEV1 (0-4 h) [l]	109 vs 96	0,26 [0,03; 0,49]	x	x	x	x	x
12	t-FEV1 [l]	200 vs 193	0,17 [0,09; 0,26]	t-FEV1 AM [l]	143 vs 131	0,27 [0,00; 0,54]	122 vs 111	0,34 [0,24; 0,44]
				t-FEV1 PM [l]	138 vs 116	0,28 [0,00; 0,56]	x	x
12	FEV1 (po 12 h) [l]	108 vs 93	0,37 [0,23; 0,50]	x	x	x	x	x
12	PEF AM [l/min]	201 vs 103	33,30 [26,59; 40,01]	PEF AM [l/min]	152 vs 150	44,00 [0,00; 88,00]	123 vs 117	58,00 [45,97; 70,03]
12	PEF PM [l/min]	201 vs 202	28,20 [21,67; 34,73]	PEF PM [l/min]	152 vs 150	43,04 [34,72; 51,36]	123 vs 116	40,00 [28,97; 51,03]
12	Efekt bronchodilatacyjny <sup>a</sup> (po 24 h)	120 vs 120 (81% vs 61%)	2,72** [1,51; 4,87]	wg OEQ	x	x	bd	BUD/FORM > PLC; IS
				≥15% poprawa FEV1	x	x	123 vs 122 (7% vs 1%)	9,55** [1,19; 76,60]
				≥12% poprawa FEV1	x	x	123 vs 122 (12% vs 1%)	16,81** [2,18; 129,35]
12	AQLQ+12: wynik ogólny [pkt]	180 vs 149	0,30 [0,14; 0,46]	AQLQ[S]: wynik ogólny [pkt] <sup>bc</sup>	bd	0,9; p ≤ 0,01	102 vs 100	0,85 [0,57; 1,13]
12	x	x	x	AQLQ: poprawa o ≥0,5 pkt (MID) <sup>b</sup>	x	x	102 vs 100 (63% vs 35%)	3,13** [1,76; 5,56]
12	x	x	x	AQLQ pogorszenie o ≥0,5 pkt (MID) <sup>b</sup>	bd	BUD/FORM > PLC; p < 0,001	102 vs 100 (6% vs 26%)	0,25** [0,10; 0,65]

GRADE: niski.

AQLQ+12 oraz AQLQ[S]: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali. \*\* – OR

a) Wzrost o ≥12% i ≥200 ml FEV1 względem wartości początkowych.

b) W podgrupie pacjentów ≥18. r.ż.

c) W obydwu badaniach BUD/FORM (320/18) w porównaniu z PLC powodował istotną statystycznie poprawę jakości życia w poszczególnych domenach skali AQLQ[S] (tj. objawy, ograniczenie aktywności, funkcje emocjonalne, ekspozycja środowiskowa).

### 8.2.1.3. Kontrola objawów choroby

Stopień kontroli objawów choroby w dostępnych badaniach oceniano w zróżnicowany sposób. Uzyskane rezultaty wskazują, że obie analizowane terapie aktywne powodują istotną statystycznie poprawę kontroli astmy i redukcję zastosowania leczenia ratunkowego.

Po 12 tyg. przyjmowania FF/VI (92/22) w porównaniu z PLC obserwowano statystycznie znamienne:

- wzrost stopnia kontroli astmy wyrażony w skali ACT,
- wzrost odsetka 24 h okresów bez terapii ratunkowej,
- wzrost odsetka pacjentów raportujących redukcję zastosowania leczenia ratunkowego i spadek odsetka pacjentów raportujących jego wzrost,
- wzrost odsetka 24 h okresów bez objawów astmy,
- wzrost odsetka pacjentów raportujących redukcję objawów astmy i spadek odsetka pacjentów raportujących ich pogorszenie,
- redukcję odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności (Tabela 108).

Dla porównania FF/VI (92/22) względem PLC raportowano także dane nt. liczby niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą, która w obydwu przypadkach była bliska zeru (dane przedstawiono w Aneksie).

Z kolei, po 12 tyg. terapii BUD/FORM (320/18) w porównaniu z PLC obserwowano statystycznie znamienne:

- wzrost odsetka dni z prawidłową kontrolą astmy,
- wzrost odsetka dni bez terapii ratunkowej,
- redukcję liczby inhalacji lekiem ratunkowym,
- wzrost odsetka dni bez objawów astmy,
- redukcję dziennego i nocnego nasilenia objawów astmy,
- wzrost odsetka pacjentów raportujących poprawę stanu zdrowia oraz zdolności kontrolowania objawów astmy, jak również wzrost odsetka pacjentów, u których w opinii lekarza doszło do redukcji objawów astmy oraz zdolności kontrolowania jej objawów (w skali GA),
- redukcję odsetka pacjentów z pogorszeniem oraz zaostrzeniem astmy,
- redukcję odsetka pacjentów rezygnujących z terapii z powodu nasilenia astmy (Tabela 108).

Tabela 108.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		Punkt końcowy	BUD/FORM (320/18) vs PLC			
		HZA106827			Berger 2010		Corren 2007	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
12	ACT [pkt] (wynik ogólny)	185 vs 154	1,90 [1,22; 2,58]	Odsetek dni z prawidłową kontrolą objawów astmy [%]	152 vs 150	33,16 [7,93; 58,39]	105 vs 102 <sup>b</sup>	18,45 [7,46; 29,44]
12	Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%]	201 vs 202	19,30 [13,04; 25,56]	Odsetek dni bez terapii ratunkowej [%]	152 vs 150	31,68 [7,57; 55,79]	105 vs 101 <sup>b</sup>	34,11 [13,79; 54,43]
12	Redukcja zastosowania leczenia ratunkowego <sup>c</sup>	182 vs 150 (84% vs 65%)	2,80** [1,66; 4,71]	Użycie terapii ratunkowej ogółem [inh./dobę]	152 vs 150	-1,61 [-2,57; -0,65] <sup>e</sup>	123 vs 117	-2,16 [-2,81; -1,51]
12	Wzrost zastosowania leczenia ratunkowego <sup>d</sup>	182 vs 150 (3% vs 12%)	0,25** [0,10; 0,65]					
12	Odsetek 24 h okresów bez objawów astmy [%]	201 vs 202	17,90 [11,95; 23,85]	Odsetek dni bez objawów astmy [%]	152 vs 150	31,57 [7,55; 55,59]	123 vs 116	18,95 [10,02; 27,88]
12	x	x	x	Dzienne nasilenie objawów astmy [pkt] <sup>a</sup>	152 vs 150	-0,41 [-0,65; -0,17]	123 vs 116	-0,30 [-0,44; -0,16]
12	x	x	x	Nocne nasilenie objawów astmy [pkt] <sup>a</sup>	152 vs 150	-0,42 [-0,67; -0,17]	123 vs 117	-0,40 [-0,54; -0,26]
12	x	x	x	Noce wolne od przebudzeń [%]	152 vs 150	8,42 [2,01; 14,83]	123 vs 117	8,86 [2,16; 15,56]
12	Poprawa objawów astmy <sup>c</sup>	182 vs 152 (83% vs 68%)	2,25** [1,34; 3,77]	x	x	x	x	x
12	Pogorszenie objawów astmy <sup>d</sup>	182 vs 152 (4% vs 13%)	0,32** [0,14; 0,76]	x	x	x	x	x
12	x	x	x	GA: poprawa stanu zdrowia (w opinii pacjenta)	x	x	105 vs 107 <sup>b</sup> (61% vs 20%)	6,39** [3,45; 11,85]
12	x	x	x	GA: poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy (w opinii pacjenta)	x	x	105 vs 107 <sup>b</sup> (62% vs 21%)	6,28** [3,40; 11,58]
12	x	x	x	GA: poprawa objawów astmy (w opinii lekarza)	x	x	105 vs 107 <sup>b</sup> (69% vs 18%)	10,11** [5,30; 19,25]

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		Punkt końcowy	BUD/FORM (320/18) vs PLC			
		HZA106827			Berger 2010		Corren 2007	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
12	x	x	x	<b>GA: poprawa zdolności kontrolowania objawów astmy (w opinii lekarza)</b>	x	x	105 vs 107 <sup>b</sup> (63% vs 15%)	9,63** [4,96; 18,67]
12	x	x	x	<b>≥1 zdarzenie zdefiniowane jako pogorszenie astmy</b>	152 vs 150 (3% vs 37%)	0,06** [0,02; 0,15]	123 vs 122 (19% vs 57%)	0,18** [0,10; 0,31]
12	x	x	x	<b>Zaostrzenie astmy</b>	152 vs 150 (1% vs 8%)	0,08** [0,01; 0,59]	123 vs 122 (1% vs 16%)	0,04** [0,01; 0,32]
12	<b>Utrata z braku skuteczności</b>	201 vs 203 (3% vs 16%)	0,19** [0,08; 0,45]	<b>Utrata z powodu pogorszenia astmy</b>	152 vs 150 (3% vs 36%)	0,05** [0,02; 0,14]	123 vs 122 (7% vs 33%)	0,16** [0,07; 0,35]

GRADE: niski.

ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali.

GA: 5-stopniowa skala do ogólnej oceny kontroli astmy; możliwe odpowiedzi: znaczna poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, nieznaczne pogorszenie, znaczne pogorszenie.

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

b) W podgrupie pacjentów ≥18. r.ż.

c) Znacznie, nieco lub trochę lepiej/rzadziej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian).

d) Znacznie, nieco lub trochę gorzej/częściej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian).

e) W badaniu Berger 2010 raportowano także zmianę użycia terapii ratunkowej w ciągu dnia i w ciągu nocy; w obydwu przypadkach obserwowano istotną statystycznie przewagę BUD/FORM (320/18) nad PLC.

#### 8.2.1.4. Profil bezpieczeństwa

##### AE ogółem

W badaniu dla porównania FF/VI (92/22) względem PLC w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii (w publikacji nie określono dokładnie tego kryterium), natomiast w badaniach dla BUD/FORM (320/18) względem PLC przedstawiono dane nt. AE dotyczących  $\geq 3\%$  pacjentów oraz  $\geq 0,05\%$  w przypadku AE uznanych za powiązane z leczeniem.

W każdym z badań odsetek osób, u których odnotowano  $\geq 1$  AE był nieco wyższy w grupie otrzymującej aktywną terapię w porównaniu z PLC, przy czym analiza statystyczna w żadnym przypadku nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Podobne dane uzyskano w odniesieniu do AE prowadzących do utraty z badania oraz AE uznanych za związane ze stosowaną terapią. SAE nie wystąpiły w badaniu dotyczącym FF/VI (92/22), natomiast w pracach dla BUD/FORM (320/18) dotyczyły  $\leq 2\%$  chorych (Tabela 109).

##### AE dane szczegółowe

W badaniu dla porównania FF/VI (92/22) względem PLC najczęściej ( $\geq 5\%$  w ramieniu aktywnym) raportowano:

- zapalenie nosogardzieli (10% vs 7%),
- ból głowy (5% vs 4%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również większości pozostałych rzadziej obserwowanych AE, wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a PLC. Wyjątek stanowiła chrypka obserwowana częściej w ramieniu FF/VI (92/22), w odniesieniu do której parametr względny wskazywał brak istotnych statystycznie różnic (OR = 11,39 [0,63; 207,39]), a parametr bezwzględny statystycznie znamiennej wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia w przypadku stosowania FF/VI (92/22) (NNH = 40 [20; 699]).

W badaniach dla porównania BUD/FORM (320/18) względem PLC najczęściej ( $\geq 5\%$  w ramieniu aktywnym) raportowano:

- zapalenie nosogardzieli (Berger 2010: 7% vs 9%; Corren 2007: 15% vs 11%),
- ból głowy (Berger 2010: 5% vs 3%; Corren 2007: 10% vs 11%),
- infekcje górnych dróg oddechowych (Berger 2010: 9% vs 9%; Corren 2007: 5% vs 2%),
- zapalenie zatok (Berger 2010: 5% vs 5%; Corren 2007: 7% vs 5%).
- ból pleców (Berger 2010: 5% vs 2%; Corren 2007: 3% vs 1%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również większości pozostałych rzadziej obserwowanych AE, wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy BUD/FORM (320/18) a PLC. Wyjątek stanowiła astma, raportowana w pracy Corren 2007 w ramach analizy bezpieczeństwa obserwowana rzadziej w ramieniu BUD/FORM (320/18), w odniesieniu do której



parametr względny wskazywał brak istotnych statystycznie różnic (OR = 0,06 [0,004; 1,13]), a parametr bezwzględny statystycznie znamiennej korzyść ze stosowania BUD/FORM (320/18) (NNT = 19 [11; 80]).

W pracy Berger 2010 nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy BUD/FORM (320/18) a PLC w zakresie wpływu na parametry czynności życiowych, takie jak: praca serca w pomiarze EKG (QRS, PQ, QT, QTc) oraz częstotliwość tętna (szczegółowe dane nieopublikowane), a także zmianę stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (stosunek zmiany stężeń: 0,96 CI<sub>95%</sub> [0,77; 1,19]).

Tabela 109.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w populacji z astmą

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (92/22) vs PLC		BUD/FORM (320/18) vs PLC			
		HZA106827		Berger 2010		Corren 2007	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	OR [95% CI]	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	OR [95% CI]	N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	OR [95% CI]
12	<b>AE ogółem</b>	201 vs 203 (29% vs 21%)	1,55 [0,98; 2,43]	154 vs 153 (58% vs 49%)	1,46 [0,93; 2,30]	130 vs 131 (65% vs 59%)	1,28 [0,78; 2,11]
12	<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>	201 vs 203 (1% vs <1%)	2,03 [0,18; 22,57]	154 vs 153 (4% vs 2%)	2,03 [0,50; 8,26]	123 vs 122 (3% vs 10%)	0,34 [0,10; 1,10]
12	<b>AE związane z leczeniem</b>	x	x	154 vs 153 (8% vs 8%)	0,91 [0,40; 2,06]	x	x
12	<b>SAE ogółem</b>	201 vs 203 (0% vs 0%)	0% vs 0%	154 vs 153 (2% vs 0%)	7,09 [0,36; 138,48]	123 vs 122 (2% vs 2%)	2,00 [0,18; 22,35]
12	<b>SAE związane z leczeniem</b>	201 vs 203 (0% vs 0%)	0% vs 0%	154 vs 153 (0% vs 0%)	0% vs 0%	x	x
12	<b>Astma</b>	x	x	x	x	130 vs 131 (0% vs 5%)	0,06 [0,004; 1,13] (NNT = 19 [11; 80])
12	<b>Chrypka</b>	201 vs 203 (2% vs 0%)	11,39 [0,63; 207,39] (NNH = 40 [20; 699])	154 vs 153 (1% vs 0%)	3,00 [0,12; 74,22]	x	x

GRADE: niski.

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

Nie odnaleziono badań porównujących FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100) w sposób bezpośredni. Zidentyfikowano natomiast jedną pracę dla FF/VI (92/22) (O'Byrne 2013) i jedną dla FP/SAL (1000/100) (Aubier 1999). W obu pracach grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący monoterapię FP (1000). Ocena stopnia homogeniczności badań wykazała jednak, że przeprowadzenie porównania pośredniego FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) z dostosowaniem nie jest możliwe ze względu na brak jednakowo zdefiniowanych punktów końcowych. Poniższa analiza ma zatem charakter wyłącznie jakościowy. Przedstawiono w niej wyniki umożliwiające porównanie pomiędzy analizowanymi terapiami. Szczegółowe dane pochodzące z każdego z badań przedstawiono w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

#### 8.2.2.1. Czynność płuc

W publikacji dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) raportowano szczegółowo wyniki dotyczące pomiarów spirometrycznych. Natomiast w badaniu dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) w analizowanym horyzoncie czasowym (tj. 24±4 tyg.), ograniczono się wyłącznie do prezentacji parametru FEV1.

Po 24 tyg. stosowania FF/VI (184/22), zamiast FP (1000), obserwowano statystycznie znamienne:

- wzrost wartości s-FEV1 (0–24 h) oraz s-FEV1 (0–4 h),
- wzrost wartości t-FEV1 oraz FEV1 mierzonego 12 h po podaniu leku,
- wzrost wartości PEF AM oraz PEF PM (Tabela 110).

Dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu na FEV1; przy czym w publikacji nie podano szczegółów nt. sposobu przeprowadzenia pomiaru tego parametru (Tabela 110). Niemniej, pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była zmiana PEF AM w ciągu 12 tyg. terapii (okres interwencji niezgodny z kryteriami włączenia do niniejszej analizy) i względem niego wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL (1000/100) nad FP (1000). Szczegółowe wyniki dla 12-tyg. okresu interwencji przedstawiono w Aneksie.

#### 8.2.2.2. Jakość życia

Oceny jakości życia dokonano wyłącznie w badaniu dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) i posłużono się skalą AQLQ+12. Po 24 tyg. terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000) w zakresie wpływu na jakość życia (Tabela 110).

### 8.2.2.3. Kontrola objawów choroby

W obydwu badaniach przedstawiono dane nt. utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Po 24 tyg. terapii FF/VI (184/22) obserwowano istotną statystycznie redukcję odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu złej kontroli objawów astmy w porównaniu z FP (1000). Natomiast dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) różnica nie była statystycznie znamiennej (Tabela 110).

Dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) w ramach oceny stopnia skuteczności kontroli objawów astmy analizowano także: zmianę wyniku w skali ACT, odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej oraz bez objawów astmy, a także odsetki pacjentów deklarujących redukcję/wzrost zapotrzebowania na leczenie ratunkowe oraz poprawę/pogorszenie objawów choroby. W żadnym z analizowanych przypadków różnice pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000) nie były istotne statystycznie (Tabela 110). Dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) raportowano także dane nt. liczby niezaplanowanych porad lekarskich związanych z astmą, która w ramieniu FF/VI (184/22) wynosiła zero, a w grupie FP (1000) była bliska zero (dane przedstawiono w Aneksie).

Tabela 110.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc, jakości życia oraz kontroli objawów choroby w populacji z astmą

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (184/22) vs FP (1000)		OI [tyg.]	Punkt końcowy	FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)	
		O'Byrne 2013				Aubier 1999	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]			N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	MD/OR** [95% CI]
24	s-FEV1 (0-24 h) [l]	89 vs 86	0,21 [0,07; 0,34]	28	FEV1 [l]	167 vs 163	0,07 [-0,02; 0,16]
24	s-FEV1 (0-4 h) [l]	197 vs 194	0,20 [0,07; 0,33]				
24	t-FEV1 [l]	187 vs 190	0,21 [0,13; 0,29]				
24	FEV1 (po 12 h) [l]	197 vs 194	0,25 [0,12; 0,39]				
24	PEF AM [l/min]	197 vs 195	33,00 [24,84; 41,16]	x	x	x	x
24	PEF PM [l/min]	197 vs 194	26,20 [18,04; 34,36]	x	x	x	x
24	AQLQ+12: wynik ogólny [pkt]	167 vs 156	0,03 [-0,15; 0,21]	x	x	x	x
24	ACT: wynik ogólny [pkt]	170 vs 162	0,80 [0,01; 1,59] <sup>a</sup>	x	x	x	x
24	Kontrola choroby (ACT ≥20 pkt)	170 vs 162 (50% vs 48%)	1,10** [0,72; 1,70]	x	x	x	x
24	Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%]	197 vs 194	6,30 [-0,45; 13,05]	x	x	x	x
24	Odsetek 24 h okresów bez objawów astmy [%]	197 vs 194	4,80 [-1,58; 11,18]	x	x	x	x
24	Poprawa objawów astmy <sup>b</sup>	168 vs 162 (89% vs 81%)	1,86** [1,001; 3,44]	x	x	x	x
24	Pogorszenie objawów astmy <sup>c</sup>	168 vs 162 (3% vs 5%)	0,59** [0,19; 1,84]	x	x	x	x
24	Redukcja zastosowania leczenia ratunkowego <sup>b</sup>	168 vs 162 (88% vs 81%)	1,59** [0,87; 2,91]	x	x	x	x
24	Wzrost zastosowania leczenia ratunkowego <sup>c</sup>	168 vs 162 (3% vs 7%)	0,42** [0,14; 1,24]	x	x	x	x
24	Utrata z braku skuteczności	197 vs 195 (3% vs 9%)	0,31** [0,12; 0,80]	28	Utrata z powodu braku skuteczności	167 vs 165 (2% vs 2%)	0,74** [0,16; 3,34]

GRADE: niski.

AQLQ+12 oraz ACT: poprawę rezultatu oznacza wzrost w skali; \*\* – OR

a) Wynik raportowany przez autorów badania nie był statystycznie istotny (0,7 [-0,1; 1,5]).

b) Znaczenie, nieco lub trochę lepiej/rzadziej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian).

c) Znaczenie, nieco lub trochę gorzej/częściej (nie uwzględnia pacjentów bez zmian).

#### 8.2.2.4. Profil bezpieczeństwa

##### AE ogółem

W badaniu dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii z częstością  $\geq 3\%$  (w którymkolwiek z ramion). Dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) raportowano najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii (w publikacji nie określono dokładnie tego kryterium) oraz zdarzenia dotyczące  $\geq 2\%$  badanych w przypadku AE uznanych za powiązane z leczeniem.

W zakresie wpływu na ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE prowadzących do utraty z badania oraz AE związanych ze stosowaną terapią żadna z ocenianych terapii złożonych tj. FF/VI (184/22) oraz FP/SAL (1000/100) nie różniła się istotnie statystycznie od monoterapii FP (1000). SAE w każdym z badań, niezależnie od ramienia, odnotowywano u  $\leq 3\%$  chorych. Spośród nich za powiązane ze stosowaną terapią uznano: dwa zdarzenia w badaniu dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) (po jednym w każdym z ramion). Natomiast w badaniu dotyczącym porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za powiązane ze stosowaną terapią (Tabela 111).

##### AE dane szczegółowe

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa w badaniu O'Byrne 2013 przedstawiono dane nt. poważnych zaostrzeń astmy, które odnotowano u dwóch pacjentów w ramieniu FP (1000) i u żadnego w grupie FF/VI (184/22). Z pozostałych AE dla porównania FF/VI (184/22) względem FP (1000) najczęściej ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- zapalenie nosogardzieli (13% vs 20%),
- kaszel (2% vs 7%),
- ból głowy (6% vs 8%).

Spośród powyższych, wynik analizy statystycznej wskazuje na istotną statystycznie redukcję kaszlu związaną z zastosowaniem FF/VI (184/22) zamiast FP (1000) oraz sugeruje potencjalną korzyść FF/VI (184/22) w aspekcie redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli (OR = 0,58 [0,34; 1,005] i NNT = 14 [7; 4776]) oraz nieżyty nosa (OR = 0,14 [0,02; 1,12] i NNT = 33 [18; 347]; Tabela 111), przy czym w odniesieniu do dwóch ostatnich zdarzeń niepożądanych uzyskane wyniki są niejednoznaczne ze względu na sprzeczne wyniki analizy statystycznej w zakresie parametrów względnych (wynik nieistotny statystycznie) oraz bezwzględnych (wynik istotny statystycznie). W odniesieniu do pozostałych AE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000).

W pracy O'Byrne 2013 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000) w zakresie wpływu na parametry czynności życiowych, takie jak: SBP, DBP oraz częstotliwość tętna, jak również klinicznie istotnego wpływu na pracę serca w pomiarze EKG (QRS) (szczegółowe dane nieopublikowane). Podobnie, zmiana stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu nie różniła się znamiennej pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000) (stosunek zmiany stężenia względem *baseline*: 0,98 vs 0,84; NS).

W badaniach dla porównania FP/SAL (1000/100) względem FP (1000) najczęściej ( $\geq 5\%$  w którymkolwiek z ramion) raportowano:

- infekcje górnych dróg oddechowych (18% vs 17%),
- wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych (16% vs 12%),
- astmę (8% vs 12%),
- kaszel (10% vs 8%),
- ból głowy (7% vs 10%),
- zapalenie oskrzeli (9% vs 8%),
- zaburzenia oddychania (7% vs 6%),
- nieżyt nosa (4% vs 6%),
- podrażnienie gardła (2% vs 7%),
- ból mięśniowo-szkieletowy (5% vs 4%).

W odniesieniu do wyżej wymienionych, jak również pozostałych, rzadziej obserwowanych AE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL (1000/100) a FP (1000).

W pracy Aubier 1999 nie odnotowano także istotnych klinicznie (według autorów publikacji) różnic pomiędzy FP/SAL (1000/100) a FP (1000) w zakresie wpływu na parametry czynności życiowych, wyniki badań laboratoryjnych oraz wyniki badania fizykalnego (szczegółowe dane nieopublikowane). Podobnie, zmiany stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu oraz we krwi nie różniły się znamiennej pomiędzy FP/SAL (1000/100) a FP (1000) (stosunek zmiany stężenia na końcu badania względem *baseline*: 0,97 vs 0,90; NS [mocz] oraz 1,02 vs 0,97; NS [krew]).

Tabela 111.

Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w populacji z astmą

OI [tyg.]	Punkt końcowy	FF/VI (184/22) vs FP (1000)		OI [tyg.]	FP/SAL (1000/100) vs FP (1000)	
		O'Byrne 2013			Aubier 1999	
		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	OR [95% CI]		N <sub>b</sub> vs N <sub>k</sub>	OR [95% CI]
24	<b>AE ogółem</b>	197 vs 195 (47% vs 50%)	0,89 [0,60; 1,32]	28	167 vs 165 (71% vs 70%)	1,05 [0,65; 1,68]
24	<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>	197 vs 195 (4% vs 1%)	3,56 [0,73; 17,33]	28	167 vs 165 (10% vs 13%)	0,69 [0,35; 1,36]
24	<b>AE związane z leczeniem</b>	197 vs 195 (9% vs 8%)	1,06 [0,52; 2,16]	28	167 vs 165 (17% vs 19%)	0,84 [0,48; 1,47]
24	<b>SAE ogółem</b>	197 vs 195 (3% vs 1%)	3,03 [0,60; 15,21]	28	167 vs 165 (2% vs 3%)	0,59 [0,14; 2,49]
24	<b>SAE związane z leczeniem</b>	197 vs 195 (1% vs 1%)	0,99 [0,06; 15,94]	28	167 vs 165 (0% vs 0%)	0% vs 0%
24	<b>Kaszel</b>	197 vs 195 (2% vs 7%)	0,22 [0,06; 0,77]	28	167 vs 165 (10% vs 8%)	1,33 [0,62; 2,82]
24	<b>Nieżyt nosa</b>	197 vs 195 (1% vs 4%)	0,14 [0,02; 1,12] (NNT = 33 [18; 347])	28	167 vs 165 (4% vs 6%)	0,68 [0,25; 1,83]
24	<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	197 vs 195 (13% vs 20%)	0,58 [0,34; 1,005] (NNT = 14 [7; 4776])	28	x	x

GRADE: niski.



### 8.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników analizy klinicznej dla populacji z astmą (Tabela 112).

Tabela 112.  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla populacji z astmą

Punkt końcowy	Porównanie H2H		Porównanie pośrednie			
	FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)	FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)			FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)	
		FF/VI vs PLC	BUD/FORM vs PLC	FF/VI vs FP	FP/SAL vs FP	
Czynność płuc	NS	↑	↑	↑	NS <sup>a</sup>	
Jakość życia	↑	↑	↑	NS	bd	
Kontrola objawów choroby	NS	↑	↑	↑	NS	
Zaostrzenia	NS <sup>b</sup>	bd	↓	NS <sup>b</sup>	bd	
AE ogółem	NS	NS	NS	NS	NS	
Szczegółowe AE	NS	NS	NS	↓ [kaszel]	NS	

Dla pozytywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi korzyść, ↓ badana interwencja przynosi szkodę.

Dla negatywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi szkodę, ↓ badana interwencja przynosi korzyść.

a) Różnica NS dla FEV1; pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była zmiana PEF AM w ciągu 12 tyg. terapii (okres interwencji niezgodny z kryteriami włączenia do niniejszej analizy) i względem niego wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL (1000/100) nad FP (1000).

b) Oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa.

## 9. DODATKOWE DANE NA TEMAT ZAOSTRZEŃ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono trzy badania RCT dotyczące FF/VI, w których oceniano wystąpienie zaostrzeń w dłuższym horyzoncie czasowym niż ujęty w badaniach włączonych do podstawowej analizy klinicznej (tj. >24 tyg.). Spośród zidentyfikowanych badań w jednym uwzględniono pacjentów z astmą oskrzelową (HZA103837 [182]). Dwa pozostałe dotyczyły pacjentów z POChP i zostały zaprojektowane, jako badania bliźniacze, których wyniki opisano w jednej publikacji głównej (Dransfield 2013) oraz dwóch raportach z badań [183–185].

Odnalezione badania nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej (ze względu na brak porównania bezpośredniego FF/VI z analizowanymi komparatorami oraz brak możliwości uwzględnienia ich w porównaniu pośrednim), natomiast zostały uwzględnione w ramach oceny ryzyka zaostrzeń oraz w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (omówionej szczegółowo w Rozdz. 11.4).

W pracy HZA106837, dotyczącej astmy oskrzelowej, pacjenci otrzymywali FF/VI 92/22 lub FF 92 µg/dobę przez okres 24 do 76 tyg., natomiast w pracach opisanych w publikacji Dransfield 2013 pacjentów randomizowano do jednego z ramion: FF/VI 44/22, FF/VI 92/22, FF/VI 184/22 lub VI 22 µg/dobę na okres 52 tygodni. Wszystkie prace zostały ukierunkowane na ocenę zaostrzeń choroby.

### **POChP**

Badania (Dransfield 2013a i Dransfield 2013b) zaprojektowano celem wykazania przewagi (*superiority*) FF/VI (w 3 dawkach) względem monokomponentu VI (22). I-rzędowym punktem końcowym była roczna częstość umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP. Drugorzędowo oceniano czas do wystąpienia umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia, roczną częstość zaostrzeń wymagających SCS/OCS oraz roczną częstość poważnych zaostrzeń. Ponadto, analizowano roczną częstość umiarkowanych i poważnych zaostrzeń POChP wśród pacjentów z częstymi zaostrzeniami (≥2 zaostrzenia w roku) przed rozpoczęciem badania. Zaostrzenia umiarkowane zdefiniowano jako pogorszenie POChP trwające ≥2 dni, wymagające OCS i/lub antybiotyków, natomiast zaostrzenia poważne, jako zaostrzenia spełniające kryteria definicji zaostrzenia umiarkowanego, ale dodatkowo wymagające hospitalizacji.

W obu badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) w porównaniu z monokomponentem VI (22) w odniesieniu do rocznej częstości umiarkowanych i poważnych zaostrzeń ( $p < 0,0001$ ), potwierdzając tym samym testowaną w badaniu hipotezę (Tabela 122). Istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad VI (22) obserwowano także w odniesieniu do:

- czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia (HR = 0,8 [0,7; 0,9];  $p = 0,0002$ ),
- rocznej częstości zaostrzeń wymagających SCS / OCS ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 122).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości poważnych zaostrzeń. Dodatkowa analiza w odniesieniu do rocznej częstości umiarkowanych i poważnych zaostrzeń w populacji z częstymi zaostrzeniami wykazała istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) w porównaniu z VI (22) ( $p = 0,0005$ ). Szczegółowe wyniki badań przedstawiono poniżej (Tabela 122).

**Tabela 113.**  
Wyniki badań dotyczących występowania zaostrzeń dla porównania FF/VI (92/22) vs VI (22) w populacji z POChP

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	Nb vs Nk	Rate ratio <sup>a</sup> [95% CI]	p
Roczna częstość umiarkowanych i poważnych zaostrzeń (I-rzędowy punkt końcowy)	Dransfield 2013a	52	403 vs 409	0,7 [0,5; 0,8]	bd
	Dransfield 2013b	52	403 vs 409	0,8 [0,6; 1,0]	0,0244
	<b>Razem</b>	52	806 vs 818	0,7 [0,6; 0,8]	<0,0001
Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia	Dransfield 2013a	52	403 vs 409	HR = 0,7 [0,6; 0,9]	bd
	Dransfield 2013b	52	403 vs 409	HR = 0,8 [0,7; 1,0]	0,0365
	<b>Razem</b>	52	806 vs 818	HR = 0,8 [0,7; 0,9]	0,0002
Roczna częstość zaostrzeń wymagających SCS / OCS	Dransfield 2013a	52	403 vs 409	0,6 [0,5; 0,8]	bd
	Dransfield 2013b	52	403 vs 409	0,8 [0,6; 1,0]	0,0411
	<b>Razem</b>	52	806 vs 818	0,7 [0,6; 0,8]	<0,0001
Roczna częstość poważnych zaostrzeń <sup>b</sup>	<b>Razem</b>	52	806 vs 818	0,9 [0,6; 1,4]	0,6948
Roczna częstość umiarkowanych i poważnych zaostrzeń w populacji pacjentów z częstymi zaostrzeniami <sup>c</sup>	Dransfield 2013a	52	403 vs 409	0,6 [0,4; 0,8]	0,0007
	Dransfield 2013b	52	403 vs 409	0,8 [0,6; 1,0]	0,0874
	<b>Razem</b>	52	806 vs 818	0,7 [0,6; 0,9]	0,0005

a) *Rate ratio* - Stosunek częstości zdarzeń dla porównania grupy kontrolnej i badanej

b) Poważne zaostrzenia występowały rzadko (30-46 zdarzeń w zależności od grupy), dlatego autorzy publikacji przeprowadzili analizę skumulowanych wyników z obu badań.

c)  $\geq 2$  zaostrzenia w roku przed rozpoczęciem badania.

## Astma

Badanie HZA106837 zaprojektowano celem wykazania przewagi (*superiority*) FF/VI (92/22) nad monoterapią FF 92. I-rzędowym punktem końcowym w badaniu był czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia astmy, zdefiniowanego jako pogorszenie stanu klinicznego wymagające stosowania SCS (w postaci tabletek, zawiesiny lub iniekcji) przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania SCS. Ponadto, w pracy HZA106837 analizowano średnią częstość poważnych zaostrzeń astmy.

W badaniu HZA106837 skorygowane prawdopodobieństwo wystąpienia  $\geq 1$  poważnego zaostrzenia astmy w okresie 52 tyg. wyniosło 12,8% w grupie FF/VI (92/22) oraz 15,9% w grupie FF (92). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o powyższe obserwacje wskazały na istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad FF (92) (HR = 0,795 [0,642; 0,985];  $p = 0,036$ ), potwierdzając tym samym korzyść ze stosowania terapii złożonej w porównaniu z monoterapią wziewnym sterydem. (Tabela 114). Stosowanie FF/VI (92/22) zamiast FF (92) prowadziło także do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości poważnych zaostrzeń (Tabela 115).

**Tabela 114.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia astmy dla porównania FF/VI (92/22) vs FF (92) w populacji z astmą**

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FF (92)		FF/VI vs FF	p
		N	Skorygowane prawdopodobieństwo [95%CI]	N	Skorygowane prawdopodobieństwo [95%CI]	HR [95% CI]	
<b>HZA106837</b>	52	1009	12,8 [10,7; 14,9]	1010	15,9 [13,5; 18,2]	0,795 [0,642; 0,985]	0,036

**Tabela 115.**  
**Średnia częstość poważnych zaostrzeń w przeliczeniu na osobę na rok dla porównania FF/VI (92/22) vs FF (92) w populacji z astmą**

Badanie	OI [tyg.]	FF/VI (92/22)		FF (92)		FF/VI vs FF	p
		N	ER	N	ER	Rate ratio <sup>a</sup> [95% CI]	
<b>HZA106837</b>	24–76	1009	0,14	1010	0,19	0,755 [0,603; 0,945]	0,014

ER – częstość zaostrzeń/pacjent/rok

a) *Rate ratio* - stosunek częstości zdarzeń dla porównania grupy badanej i kontrolnej.

### Podsumowanie

Na podstawie przedstawionych danych wykazano, że FF/VI w dawce 92/22 µg w porównaniu z monokomponentami (FF 92 lub VI 22) w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko zaostrzeń, zarówno w populacji pacjentów z astmą oskrzelową, jak i u pacjentów z POChP.

## 10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

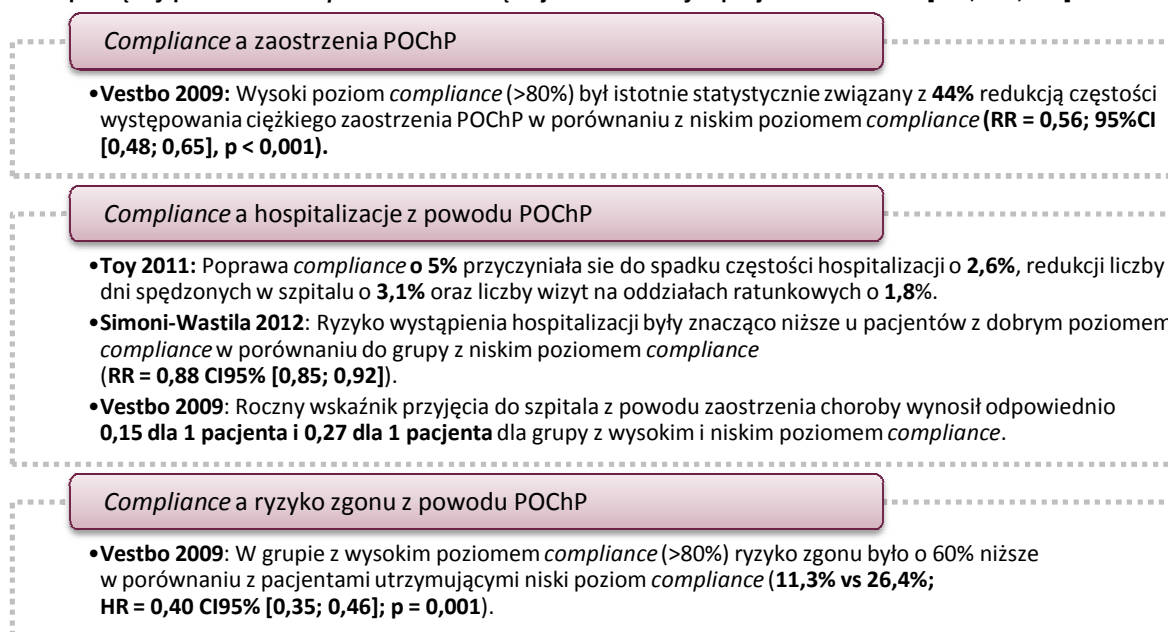
W toku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych odzwierciedlających skuteczność i bezpieczeństwo leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Analizę efektywności rzeczywistej przeprowadzono zatem, opierając się na badaniach wpływu schematu dawkowania na stopień stosowania się przez pacjentów do zaleceń lekarskich oraz badaniach percepcji inhalatora Ellipta przez pacjentów.

### 10.1. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z POChP

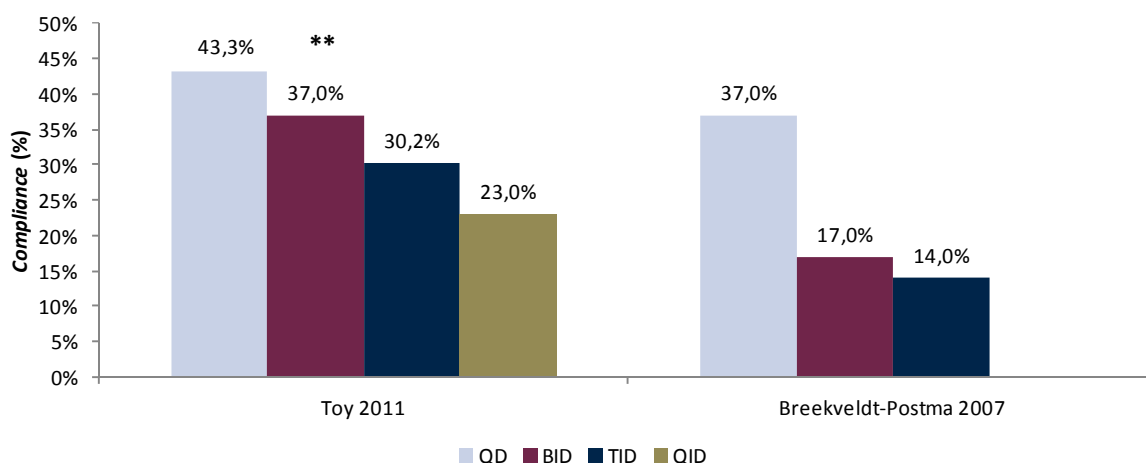
Stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich jest jednym z najważniejszych aspektów w terapii POChP jako choroby przewlekłej. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich najczęściej skutkuje brakiem poprawy lub pogorszeniem stanu pacjenta (pogorszenie jakości życia), w następstwie czego zwykle konieczna jest intensyfikacja leczenia, co wiąże się ze zwiększeniem nakładów finansowych ponoszonych przez pacjenta, ale także wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, związanych z refundacją leków oraz finansowaniem hospitalizacji i innych świadczeń wynikających z absencji chorobowej. [186]

Przeprowadzone badania potwierdzają, że istnieje związek pomiędzy wzrostem poziomu *compliance* a zwiększeniem stopnia kontroli objawów choroby. W ramach pracy Vestbo 2009 wykazano, że wyższy poziom *compliance* wiąże się z niższą liczbą hospitalizacji z powodu POChP, istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia epizodu ciężkiego zaostrzenia POChP, a także istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu z powodu tego schorzenia (Rysunek 3). W dwóch dużych badaniach obserwacyjnych Toy 2011 oraz Simoni-Wastila 2012 także wykazano, że niski poziom *compliance* wiąże się z wysokim ryzykiem konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP (Rysunek 3). [187, 188] Na poziom *compliance* ma wpływ szereg czynników, spośród których schemat dawkowania pełni bardzo istotną rolę. Zaobserwowano, że poziom *compliance* znacznie maleje wraz ze zwiększaniem liczby dawek dobowych leków kontrolujących POChP (Wykres 2). [187, 189–194] Ponadto, schematy zakładające stosowanie leku raz na dobę związane są ze znacząco dłuższym czasem do przerwania leczenia wśród pacjentów z POChP w porównaniu do schematów polegających na częstszym podawaniu leków. [195]

**Rysunek 3.**  
Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kontrolą objawów choroby u pacjentów z POChP [187, 188, 196]



**Wykres 2.**  
Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem *compliance* w POChP [187, 189]



BID – dawkowanie 2 x dziennie; TID – dawkowanie 3 x dziennie; QD – dawkowanie 1 x dziennie; QID – dawkowanie 4 x dziennie  
 \*\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) dla następujących porównań: QD vs BID, QD vs TID, QD vs QID

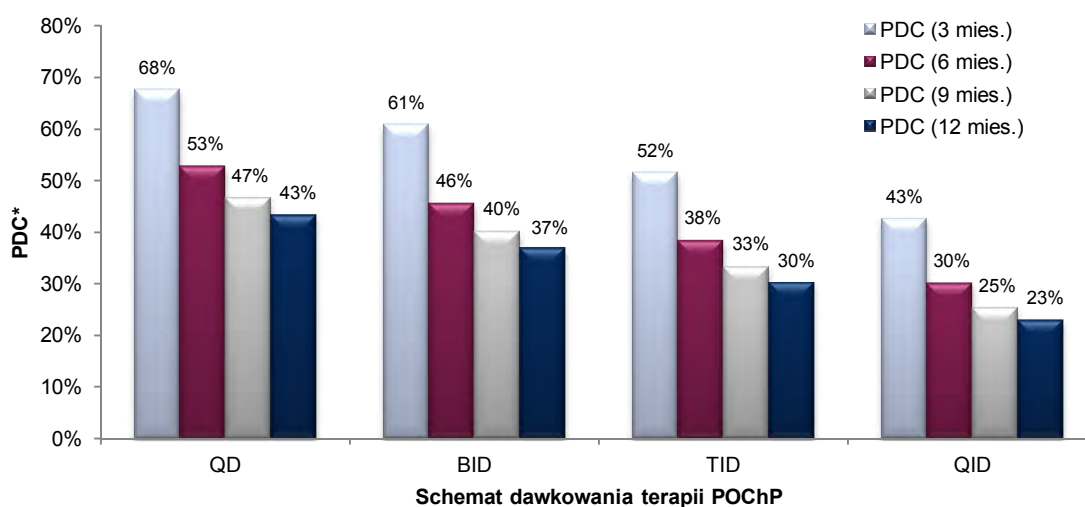
Poniżej przedstawiono wyniki najbardziej aktualnej pracy poruszającej zagadnienie zależności pomiędzy schematem dawkowania a poziomem *compliance* w POChP (Toy 2011), natomiast szczegółowo zagadnienie to zostało omówione w opracowaniu „*Compliance* w terapii astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)” (HTA Consulting 2014 [197]).

### 10.1.1. Wpływ schematu dawkowania na *compliance* na podstawie wyników badania Toy 2011

Celem retrospektywnego badania Toy 2011 [187] była ocena stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich w zależności od przyjętego schematu dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki

klinicznej. We wspomnianym badaniu uwzględniono dane ponad 55 tys. pacjentów rozpoczynających leczenie z powodu POChP na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1999–2006. Chorych podzielono na 4 grupy w zależności od złożoności schematu dawkowania terapii (od stosowanej raz na dobę do podawanej cztery razy na dobę). Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich oceniano za pomocą wskaźnika PDC (*Proportion of Days Covered*) określającego proporcję dni w analizowanym horyzoncie czasowym, dla których wykupili oni zalecaną liczbę dziennych dawek leku. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie się do zaleceń lekarskich było silnie skorelowane ( $p < 0,0001$ ) ze schematem dawkowania leków. W 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie stosującej terapię raz na dobę wskaźnik PDC wynosił ok. 43%, natomiast w przypadku leków stosowanych częściej niż raz na dobę malał i wynosił odpowiednio 37% przy dawkowaniu dwa razy na dobę, 30% przy dawkowaniu trzy razy na dobę oraz 23% przy dawkowaniu cztery razy na dobę. ( $p < 0,0001$  dla porównania każdego ze schematów wymagających podania leku  $\geq 2$  razy na dobę względem schematu w którym lek podawano raz na dobę). Analogiczne zależności pomiędzy częstością dawkowania terapii a stosowaniem się do zaleceń lekarskich obserwowano także w krótszym horyzoncie czasowym, tj. po 3, 6 i 9 miesiącach. Toy i wsp. na podstawie opracowanego modelu oszacowali, że w przypadku kohorty 1000 pacjentów z POChP wzrost odsetka dni, podczas których pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, związany jest ze zmniejszeniem rocznej liczby hospitalizacji o 2,5%, zmniejszeniem rocznej liczby wizyt na oddziałach ratunkowych o 1,8% oraz zwiększeniem liczby wizyt ambulatoryjnych o zaledwie 0,2%, co sumarycznie przekłada się na 2,2-procentową redukcję łącznych rocznych kosztów ponoszonych przez opiekę zdrowotną.

Podsumowując, wyniki badania Toy 2011 wskazują, że wdrożenie odpowiednich schematów leczenia, cechujących się prostotą dawkowania leków, może przynieść nie tylko poprawę oczekiwanych efektów terapii, ale znacząco poprawić jakość życia pacjenta oraz zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej.



**PDC** – % dni w danym okresie czasu, dla których pacjenci wykupili zalecaną liczbę dziennych dawek leku;  
**QD** – raz na dobę (tutaj TIO); **BID** – dwa razy na dobę (tutaj FP/SAL; BUD/Form; SAL, FORM); **TID** – trzy razy na dobę (bromek ipratropium – spray do nosa); **QID** – cztery razy na dobę (tutaj bromek ipratropium – spray do nosa lub nebulizator, albuterol/ipratropium).

## 10.2. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w świetle konsekwencji klinicznych u pacjentów z astmą

Astma powoduje znaczne obniżenie jakości życia chorych, szczególnie gdy objawy choroby są niewystarczająco kontrolowane. Choroba ma negatywny wpływ na życie pacjentów pod względem fizycznym, emocjonalnym i społecznym. Chorzy na astmę często odczuwają przygnębienie, mają obniżone poczucie własnej wartości i są nieprzystosowani społecznie. Astma jest też przyczyną niskiej produktywności chorych w szkole/pracy, a także licznych nieobecności. Może to stanowić przeszkodę w realizacji planów zawodowych, doprowadzając do rezygnacji bądź modyfikacji wybranej ścieżki kariery. W skrajnych przypadkach chorzy są całkowicie niezdolni do pracy i zmuszeni przez to do przejścia na rentę czy wcześniejszą emeryturę. Ma to negatywny wpływ nie tylko na sytuację finansową pacjentów, ale też na ich stan emocjonalny, spowodowany poczuciem bycia niepotrzebnym oraz wiąże się z obniżonym poczuciem własnej wartości. Zmienny charakter choroby jest dodatkowym obciążeniem psychicznym dla chorych, ponieważ epizody zaostrzeń mogą wystąpić nawet przy dobrze kontrolowanej astmie. Źródłem dodatkowych niedogodności i stresu są zaostrzenia, wymagające zmiany stosowanych preparatów bądź ich dawkowania, interwencji pogotowia czy hospitalizacji. Życie w ciągłym poczuciu zagrożenia przed kolejnym atakiem często powoduje stany lękowe i depresję. [198, 199]

Badania wskazują, że u pacjentów, którzy deklarują obniżoną jakość życia często stwierdzana jest niedostateczna kontrola astmy. [200] Z kolei najczęstszą przyczyną niewystarczającej kontroli objawów astmy jest nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich (ang. *adherence i compliance*). Przeprowadzone badania potwierdzają, że istnieje związek pomiędzy wzrostem poziomu *compliance* a zwiększeniem stopnia kontroli astmy, spadkiem liczby hospitalizacji z powodu astmy oraz spadkiem liczby wizyt na oddziale ratunkowym z powodu astmy (Rysunek 4). Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a stopniem kontroli astmy została potwierdzona dla różnych grup wiekowych (dzieci, dorośli). [201–204] Niski poziom *compliance* zwiększa liczbę zaostrzeń choroby oraz utrudnia kontrolę jej objawów, co pośrednio przyczynia się do ograniczenia zdolności pacjentów do pracy i nauki. Stwierdzono, że dorośli pacjenci z astmą, którzy utrzymują niski poziom *compliance*, mają więcej nieobecności w pracy oraz częściej występuje u nich krótkoterminowa niezdolność do pracy. [205] Dzieci z astmą, które nie przestrzegają zaleceń lekarskich, opuszczają więcej dni szkolnych w porównaniu z dziećmi przestrzegającymi zaleceń lekarza. [206]

Na poziom *compliance* ma wpływ szereg czynników, spośród których schemat dawkowania pełni bardzo istotną rolę. Zaobserwowano, że poziom *compliance* znacznie maleje wraz ze zwiększaniem liczby dawek dobowych leków kontrolujących i astmę (Wykres 3). [187, 189–194] Ponadto, schematy zakładające stosowanie leku raz na dobę związane są ze znacząco dłuższym czasem do przerwania leczenia wśród pacjentów z astmą lub POChP w porównaniu do schematów polegających na częstszym podawaniu leków. [195]

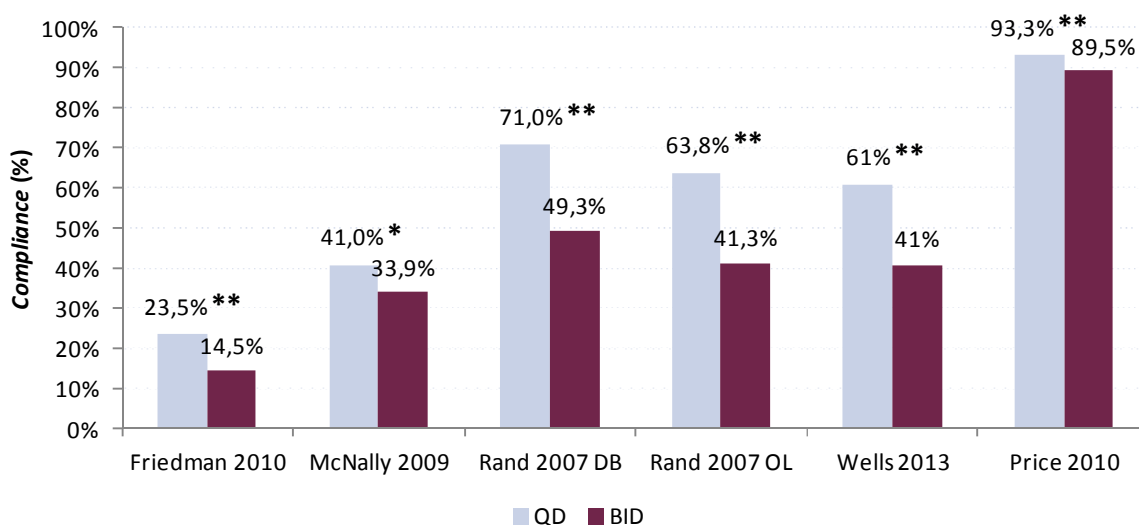


**Rysunek 4.**  
Zależność pomiędzy poziomem *compliance* a kontrolą objawów choroby u pacjentów z astmą [201–204]

Lasmar 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapewnienie optymalnej kontroli choroby wymaga utrzymywania <i>compliance</i> na wysokim poziomie wynoszącym <b>przynajmniej 80%</b>.</li> </ul>
Godard 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z <i>compliance</i> na poziomie 100% mieli <b>istotnie statystycznie</b> większą szansę uzyskania <b>optymalnej kontroli</b> choroby w porównaniu z tymi, którzy mieli niższe <i>compliance</i> (OR = 1,6 95%CI [1,5; 1,8]).</li> </ul>
Williams 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zwiększenie <i>compliance</i> o 25% było związane z 25% redukcją realizacji recept</b> na doustne kortykosteroidy przepisywane w wypadku zaostrzenia choroby; z kolei spadek <i>compliance</i> był istotnie statystycznie związany ze zwiększeniem liczby recept wykupionych na steroidy doustne oraz liczby dni ich zażywania (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> <li>• <b>Spadek <i>compliance</i> o 25% skutkował podwojeniem liczby hospitalizacji powiązanych z astmą</b> (RR = 2,01 95%CI [1,06; 3,79]);</li> <li>• Spadek <i>compliance</i> był również istotnie statystycznie związany ze <b>wzrostem liczby wizyt na oddziale ratunkowym</b> (<math>p &lt; 0,05</math>).</li> </ul>
Williams 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z <i>compliance</i> &gt;75% mieli <b>o 39% niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby</b> w porównaniu z pacjentami z <i>compliance</i> niższym lub równym 25% (HR = 0,61; 95%CI [0,41; 0,90]; <b>24% zaostrzeń choroby</b>, które stwierdzono w czasie trwania tego badania było związanych z brakiem <i>compliance</i> w stosunku do ICS.</li> </ul>

OB. – badanie obserwacyjne

**Wykres 3.**  
Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem *compliance* w astmie [190–194]



BID – dawkowanie 2 x dziennie; QD – dawkowanie 1 x dziennie

\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,01$ )

\*\* oznacza różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,001$ )

DB – faza podwójnie zaślepienia; OL – faza otwarta

W badaniu Wells 2013 rozważano schematy  $\geq$ BID (czyli dawkowanie przynajmniej 2 razy dziennie lub częściej).

Badanie McNally 2009 obejmowało dzieci i młodzież, pozostałe badania – młodzież i dorosłych.

Poniżej przedstawiono wyniki najbardziej aktualnych prac poruszających zagadnienie zależności pomiędzy schematem dawkowania a poziomem *compliance* w astmie (Price 2010, Wells 2013), natomiast szczegółowo zagadnienie to zostało omówione w opracowaniu „*Compliance* w terapii astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)” (HTA Consulting 2014 [197]).

### 10.2.1. Wpływ schematu dawkowania na *compliance* na podstawie wyników badania Price 2010

Celem randomizowanego badania Price 2010 [190] była ocena stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*adherence*) w zależności od przyjętego schematu dawkowania w warunkach naśladujących rzeczywistą praktykę kliniczną (ograniczono liczbę wizyt lekarskich do jednej na miesiąc, pacjent nie odnotowywał objawów astmy ani nie dokonywał samodzielnego pomiaru czynności płuc, jedynie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej otrzymał broszurę dotyczącą samodzielnego rozwiązywania problemów z objawami astmy – *Asthma Action Plan*). Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. We wspomnianym badaniu uwzględniono łącznie 1233 pacjentów z Wielkiej Brytanii w wieku  $\geq 12$  lat z łagodną do umiarkowanej astmą oskrzelową, których losowo przydzielono do dwóch grup (grupa 1: 611 pacjentów; grupa 2: 622 pacjentów). Pacjenci w grupie 1. stosowali lek podawany raz na dobę (monoterapia ICS – furoinian mometazonu), natomiast pacjenci z grupy 2. stosowali ten sam lek, co pacjenci w grupie 1., ale podawany dwa razy na dobę. Stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich określono, wyznaczając stosunek liczby aktualnie zużytych dawek leku do liczby dawek leku zaleconej przez lekarza. Ponadto, w badaniu dokonano oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza ITG-ASF (ang. *Integrated Therapeutics Group Asthma Short Form*), oceny efektów terapii w opinii lekarza prowadzącego, a także oceny wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i liczby opuszczonych dni w pracy/szkole.

Wyniki pracy Price 2010 wykazały, że stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich w grupie przyjmującej lek raz na dobę był istotnie statystycznie wyższy aniżeli w grupie pacjentów stosujących lek dwa razy na dobę. Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich oszacowany na podstawie aktualnej liczby dawek wskazywanej przez wbudowany licznik inhalatora wynosił 93,3% w grupie 1. i 89,5% w grupie 2. ( $p < 0,001$ ), a oszacowany na podstawie danych raportowanych przez pacjenta lub opiekuna wynosił odpowiednio 97,2% i 95,3% ( $p < 0,001$ ). Również wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali i zwrócili 6 opakowań leku, wskazują na znamienne statystycznie wyższy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów przyjmujących lek raz na dobę aniżeli przyjmujących lek dwa razy na dobę ( $p < 0,001$ ). Numerycznie niższy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich zaobserwowano wśród pacjentów w wieku 12–18 lat (grupa 1: 80,8%; grupa 2: 87,3%), jednak – z uwagi na małą liczebnie próbę (3% populacji całego badania) – nie przeprowadzono analizy statystycznej. Nie stwierdzono różnic w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich pomiędzy kobietami a mężczyznami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie uzyskiwanych efektów terapii, liczby opuszczonych dni w szkole/pracy, liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich, a także jakości życia. Raportowano wprawdzie poprawę jakości życia w grupie 1. w porównaniu z grupą 2. (odpowiednio o 20% vs 14% względem wartości początkowych), jednak obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p = 0,08$ ).

Podsumowując, wyniki pracy Price 2010 wskazują, że uproszczenie schematu dawkowania, wynikające ze zmniejszenia liczby stosowanych w ciągu doby dawek, w istotny sposób przyczynia się do poprawy *adherence* wśród pacjentów z astmą oskrzelową.

### 10.2.2. Wpływ schematu dawkowania na *compliance* na podstawie wyników badania Wells 2013

Celem obserwacyjnego badania Wells 2013 [194] była ocena stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich (*adherence*) w zależności od przyjętego schematu dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie przeprowadzono na terenie Stanów Zjednoczonych. W badaniu uwzględniano pacjentów z astmą w wieku od 12 do 56 lat, z co najmniej 2 zrealizowanymi receptami na preparaty ICS w okresie od 1 marca 2006 do 31 marca 2012 roku (na podstawie zapisów elektronicznej bazy recept oraz danych dotyczących refundacji leków). Ostatecznie w badaniu uwzględniono 1302 pacjentów, spośród których 221 pacjentów stosowało lek raz na dobę (grupa 1.), natomiast 1081 pacjentów stosowało lek co najmniej 2 razy na dobę (grupa 2.). Obserwację pacjentów prowadzono od momentu zrealizowania pierwszej recepty (w okresie badania) do chwili określonej przez 3 scenariusze, tj.:

- zrealizowania ostatniej recepty w okresie przewidzianym przez protokół badania,
- zmiany sposobu dawkowania ICS,
- intensyfikacji leczenia (ICS/LABA).

Okres obserwacji w grupie 1. wynosił 372 pacjentolata, natomiast w grupie 2 – 2220 pacjentolat (łącznie 2592 pacjentolata). Ocenę stopnia stosowania się do zaleceń lekarza (*adherence*) wyznaczono jako stosunek liczby możliwych dni terapii zgodnie z zaleconym schematem dawkowania na podstawie zrealizowanej recepty do liczby dni pomiędzy realizacją pierwszej i kolejnej recepty. Stopień *adherence* wyznaczano oddzielnie dla każdego okresu pomiędzy realizacją kolejnych recept przez cały okres trwania badania. Stopień stosowania się do zaleceń lekarskich w całym okresie badania obliczono jako średnią wyników uzyskanych w poszczególnych okresach. Wells i wsp. przyjęli wartość *adherence* wynoszącą 75% jako wartość progową, powyżej której obserwowana jest poprawa efektów terapii u pacjentów z astmą (wartość wyznaczona na podstawie wcześniejszych opracowań autorów publikacji).

Wyniki pracy Wells 2013 wskazują, że stopień stosowania się pacjentów z grupy 1. (lek podawany raz na dobę) do zaleceń lekarskich był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie 2. (lek podawany  $\geq 2$  razy na dobę) i wynosił odpowiednio 61% i 41% ( $p = 0,001$ ). Oznacza to, że podawanie leku raz na dobę w porównaniu z terapią wymagającą podania leku  $\geq 2$  razy na dobę zwiększa o blisko 20% stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich. Analiza porównawcza z uwzględnieniem czynników takich jak: wiek, płeć, rasa/pochodzenie etniczne, stopień nasilenia astmy oraz przyjmowanie dodatkowych leków przeciwastrymatycznych wykazała istotnie statystycznie niższy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich w grupie kobiet oraz w grupie Afroamerykanów. Z kolei wiek  $\geq 18$  lat, astma o nasileniu umiarkowanym–ciężkim lub ciężkim oraz stosowanie dodatkowych leków

przeciwastmatycznych wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich. Dodatkowo, Wells i wsp. wykazali że szansa uzyskania *adherence*  $\geq 75\%$  jest ponad 3-krotnie wyższa w grupie pacjentów, którzy otrzymują lek raz na dobę niż w grupie stosującej lek  $\geq 2$  razy na dobę (OR = 3,51 [2,53; 4,85]; p = 0,001).

Wyniki pracy Wells 2013 wskazują, że stosowanie schematów dawkowania, wymagających podania leku raz na dobę, w sposób istotny statystycznie wiąże się z poprawą stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich, a tym samym ze zwiększonym prawdopodobieństwem uzyskania oczekiwanych efektów terapeutycznych.

## 10.3. Inhalator Ellipta

### 10.3.1. Depozycja leku a możliwości inhalacyjne pacjentów

Skuteczność kliniczna leków podawanych za pomocą inhalatorów proszkowych (DPI) uruchamianych za pomocą wdechu uzależniona jest m.in. od możliwości uzyskania przez pacjenta przepływu wdechowego powietrza pozwalającej na pokonanie oporu inhalatora i prawidłową depozycję leku w płucach. [207] W badaniu fazy I - RES113817 [208–210] oceniano wartość wskaźnika szczytowego przepływu wdechowego (PIFR), osiąganą przy inhalacji urządzeniem Ellipta (inhalator o średnim oporze). W badaniu uczestniczyło łącznie 105 pacjentów w wieku od 21 do 75 lat, spośród których 45 osób miało zdiagnozowaną astmę oskrzelową, 45 osób POChP, a pozostałe 15 osób to zdrowi ochotnicy. W badaniu uczestniczyli pacjenci bez względu na stopień zaawansowania astmy i POChP. Na podstawie przeprowadzonych pomiarów wykazano, że wartość wskaźnika PIFR nie różniła się pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z astmą oskrzelową (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Natomiast wśród pacjentów z POChP obserwowano znacznie niższe wartości tego wskaźnika zarówno w odniesieniu do pacjentów zdrowych, jak i pacjentów z astmą (im bardziej nasiloną chorobą, tym niższa wartość wskaźnika). Uzyskane przez pacjentów wyniki wskaźnika PIFR mieściły się w przedziale od 43,5 l/min (bardzo ciężka POChP) do 130 l/min (zdrowi ochotnicy).

W kolejnym etapie oceniano depozycję leku w płucach w zależności od stopnia upośledzenia czynności płuc. W tym celu wykorzystano elektroniczne płuco (symulator oddechu) oraz utworzono 5 profili inhalacyjnych, specyficznych pod względem parametrów oddechowych (m.in. wartości PIFR) dla 5 grup pacjentów z astmą lub POChP. Ocenie podlegały trzy dawki FF (dawki odmierzone: 50; 100; 200  $\mu\text{g}$ ) oraz jedna dawka VI (dawka odmierzona: 25  $\mu\text{g}$ ). W przeprowadzonym badaniu wykazano, że wartość dawki dostarczonej (wyrażanej jako odsetek dawki odmierzonej) oraz frakcji drobnych cząstek dostarczanych do płuc (wyrażanej jako odsetek frakcji cząstek uwolnionych  $< 5 \mu\text{m}$ ) dla FF i VI były powtarzalne, niezależnie od parametrów oddechowych oraz stężenia produktów.

Podsumowując, wyniki badania RES113817 wykazują, że wartości PIFR osiągnane przez pacjentów z astmą oraz z POChP (bez względu na stopień nasilenia choroby) są wystarczające do prawidłowego zastosowania inhalatora Ellipta, skutkującego dostarczaniem stałej dawki leku do płuc. [208–210]

### 10.3.2. Inhalator Eliпта w ocenie pacjentów

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono trzy prace dotyczące oceny inhalatora Eliпта przez pacjentów z astmą lub POChP (Riley 2013 [211], Svedsater 2013a [212], Svedsater 2013b [213]). W ramach każdej z prac uwzględniano chorych wywodzących się z badań RCT, w których za pomocą inhalatora Eliпта podawano różne substancje lecznicze, w tym FF/VI, FF, PLC, UMEC/VI. We wszystkich 3 pracach przeanalizowano doświadczenia pacjentów w zakresie stopnia zadowolenia z inhalatora Eliпта, poprawności jego użycia oraz preferencji w porównaniu z alternatywnymi inhalatorami (Tabela 116).

**Tabela 116.**  
Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Eliпта przez pacjentów z astmą i POChP

Badanie	Populacja	N	Badania	Ocena inhalatora	Poprawność użycia	Preferencje pacjentów
<b>Svedsater 2013a [212]</b>	astma	33	HZA106827 <sup>a</sup> , FFA114496		-	✓
	POChP	42	HZC112206 <sup>ab</sup> , HZC112207 <sup>ac</sup> , HZC102871, HZC102970	✓	-	✓
<b>Svedsater 2013b [213]</b>	astma	1050	HZA106827 <sup>a</sup> , FFA114496, FFA115283	✓	✓	-
		655	DB2114417, DB214418	✓	✓	-
<b>Riley 2013 [211]</b>	POChP	1632	DB2113360, DB2113374	-	-	✓

a) Badanie włączone do analizy klinicznej.

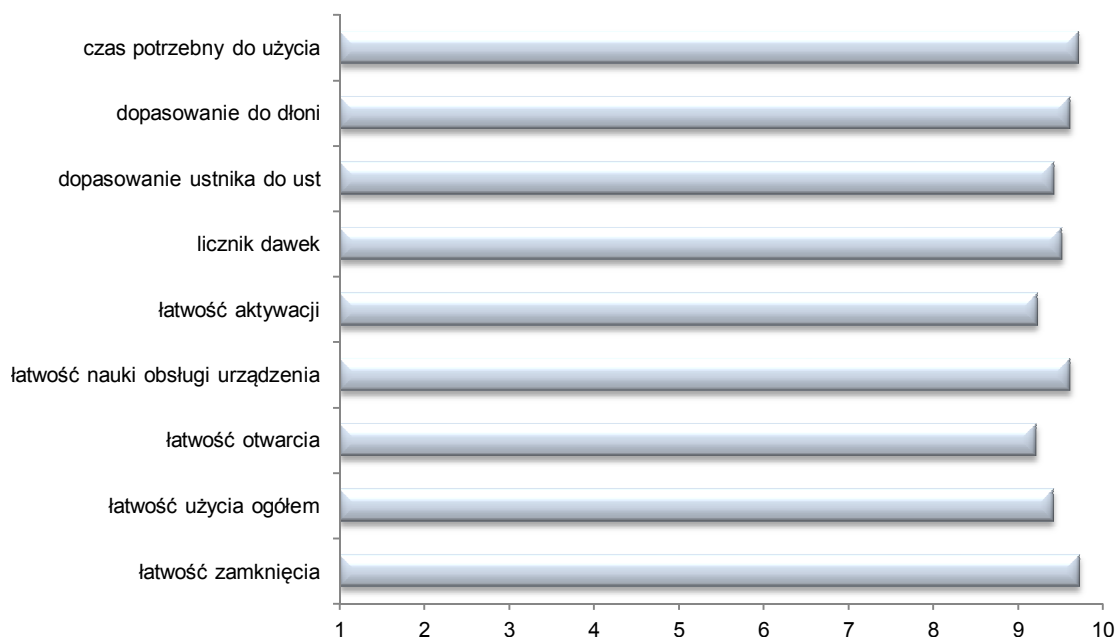
b) Badanie Kerwin 2013.

c) Badanie Martinez 2013.

#### Ocena inhalatora

W ramach badania Svedsater 2013a z każdym z pacjentów przeprowadzono pogłębiony wywiad oraz poproszono o przeprowadzenie oceny dziewięciu cech inhalatora Eliпта związanych z łatwością jego użycia. Oceny dokonywano w skali 1–10 pkt, gdzie 10 pkt oznaczało najlepszy wynik. Stopień zadowolenia z inhalatora był bardzo wysoki. Dla każdego z analizowanych aspektów średni wynik przekraczał 9 pkt, zarówno w ocenie pacjentów z astmą (N = 33), jak i z POChP (N = 42). Skumulowane wyniki oceny chorych z obu populacji przedstawia Wykres 4.

**Wykres 4.**  
**Ocena inhalatora Eliпта w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badania Svedsater 2013a**



W pracach Riley 2013 oraz Svedsater 2013b oceniano wygodę użycia inhalatora Eliпта oraz zdolność do określenia liczby dawek leku pozostających w podajniku. Pacjenci opisywali cechy inhalatora za pomocą jednej z pięciu możliwych odpowiedzi: bardzo łatwe, łatwe, normalne, trudne, bardzo trudne. Użycie inhalatora zostało ocenione jako łatwe lub bardzo łatwe przez 94% pacjentów z astmą oraz 99% pacjentów z POChP, natomiast określenie liczby dawek leku pozostających w inhalatorze uznane zostało za łatwe lub bardzo łatwe przez 96% pacjentów z astmą i 99% pacjentów z POChP. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 117.

**Tabela 117.**  
**Ocena inhalatora Eliпта w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
<b>Jak oceniasz łatwość użycia inhalatora?</b>		
<b>Bardzo łatwe</b>	640/989 (65)	433/587 (74)
<b>Łatwe</b>	289/989 (29)	147/587 (25)
<b>Normalne</b>	50/989 (5)	6/587 (1)
<b>Trudne</b>	9/989 (1)	1/587 (<1)
<b>Bardzo trudne</b>	1/989 (<1)	0/587 (0)
<b>Jak oceniasz łatwość określenia liczby dawek leku, które pozostają w inhalatorze?</b>		
<b>Bardzo łatwe</b>	732/989 (74)	471/587 (80)
<b>Łatwe</b>	219/989 (22)	111/587 (19)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Normalne	32/989 (3)	3/587 (1)
Trudne	4/989 (1)	1/587 (<1)
Bardzo trudne	2/989 (<1)	0/587 (0)

### Poprawność użycia inhalatora Ellipta

W pracy Svendsater 2013b oceniano poprawność użycia przez pacjentów inhalatora Ellipta na początku badania oraz po 2 i 4 tygodniach jego trwania. Na początku badania 95% uczestników poprawnie zastosowało inhalator po jednokrotnej prezentacji sposobu obsługi. Odsetek ten wzrósł do >99% w 2. i 4. tygodniu stosowania inhalatora. W pracy Riley 2013 poprawność użycia inhalatora przez pacjentów oceniano na początku badania oraz po upływie 6 tygodni. Na początku badania 98% chorych poprawnie zastosowało inhalator, a po 6 tygodniach badania odsetek wynosił 99%. Szczegółowe wyniki obu badań przedstawia Tabela 118.

Tabela 118.

Poprawność użycia inhalatora Ellipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svendsater 2013b oraz Riley 2013

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
<b>Rozpoczęcie badania</b>		
Poprawne użycie inhalatora	1000/1049 (95)	618/632 (98)
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	38/1049 (4)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	10/1049 (1)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	1/1049 (<1)	x
Niepoprawne użycie inhalatora	x	14/632 (2)
<b>2. tydzień</b>		
Poprawne użycie inhalatora	1020/1024 (>99)	x
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	3/1024 (<1)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	1/1024 (<1)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	0/1024 (0)	x
<b>4. tydzień</b>		
Poprawne użycie inhalatora	984/988 (>99)	x
Konieczność jednej dodatkowej instrukcji	4/988 (<1)	x
Konieczność dwóch dodatkowych instrukcji	0/988 (0)	x
Konieczność >2 dodatkowych instrukcji	0/988 (0)	x
<b>6. tydzień<sup>a</sup></b>		
Poprawne użycie inhalatora	x	580/587 (99)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Astma	POChP
Niepoprawne użycie inhalatora	x	6/587 (1)

a) Brak danych dla jednego pacjenta.

### Preferencje pacjentów względem innych inhalatorów

W pracy Svendsater 2013a pacjenci stosujący w ramach badania klinicznego inhalator Ellipta zostali poproszeni o określenie swoich preferencji dotyczących rodzaju inhalatora w porównaniu z aktualnie używanym przez nich inhalatorem (po zakończeniu badań klinicznych z wykorzystaniem inhalatora Ellipta pacjenci powrócili do stosowania leków podawanych za pomocą innych inhalatorów dostępnych na rynku). Niemal 70% ankietowanych z astmą oraz 90% z POChP wskazało jako preferowany inhalator Ellipta (Tabela 119.). W uzasadnieniu decyzji podawano najczęściej:

- w porównaniu z inhalatorem Diskus: łatwość użycia i trzymania w dłoni, rozmiar, dogodność przenoszenia i przechowywania, dopasowanie ustnika oraz rozmiar i widoczność licznika dawek;
- w porównaniu z inhalatorem MDI/HFA: łatwość i szybkość użycia (w szczególności brak potrzeby wstrząsania i załadowania dawki), brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu, zmniejszoną liczbę koniecznych inhalacji, obecność czytelnego licznika dawek, strukturę zapewniającą higienę i bezpieczeństwo, komfortową konstrukcję ustnika;
- w porównaniu z inhalatorem HandiHaler: łatwość użycia (w szczególności brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji) oraz zwiększoną pewność, że całkowita dawka leku została dostarczona.

Z kolei w pracy Riley 2013 przedstawiono wyniki badania ankietowego, w którym pacjenci deklarowali preferowany inhalator w trzech aspektach stosowania: liczby etapów koniecznych do przyjęcia dawki leku, ilości czasu potrzebnego do przyjęcia dawki leku oraz łatwości użycia inhalatora. Większość pacjentów przedkładała inhalator Ellipta nad inhalator HandiHaler we wszystkich ocenianych aspektach. Wyniki były spójne, niezależnie od tego, który z inhalatorów zawierał substancję aktywną (Tabela 120).

**Tabela 119.**  
Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Svendsater 2013a

Inhalator referencyjny	n/N (%)		
	Astma	POChP	Razem
Diskus	15/21 (71)	18/21 (86)	33/42 (79)
MDI/HFA	6/10 (60)	17/20 (85)	23/30 (77)
HandiHaler	Nd	19/20 (95)	19/20 (95)
<b>Razem</b>	<b>21/31 (68%)</b>	<b>54/61 (89)</b>	<b>75/92 (82)</b>



**Tabela 120.**  
**Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Riley 2013**

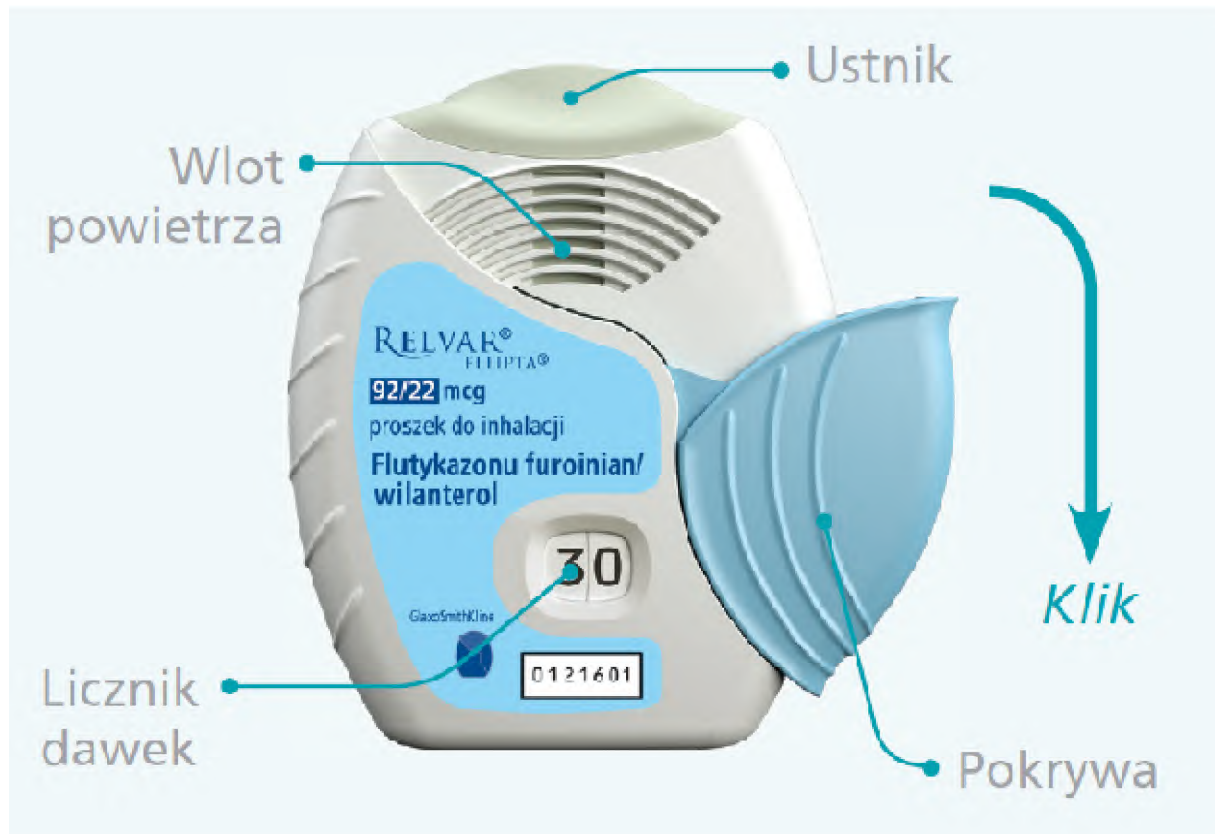
Punkt końcowy		Pacjenci stosujący inhalator HandiHaler z substancją aktywną*	Pacjenci stosujący inhalator Ellipta z substancją aktywną*	Razem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Preferowany pod względem liczby etapów potrzebnych do przyjęcia dawki leku	Ellipta	255/404 (63)	714/1228 (58)	969/1632 (59)
	HandiHaler	65/404 (16)	211/1228 (17)	276/1632 (17)
	brak preferencji	84/404 (21)	303/1228 (25)	387/1632 (24)
Preferowany pod względem ilości czasu potrzebnego do przyjęcia dawki leku	Ellipta	268/404 (66)	749/1228 (61)	1017/1632 (62)
	HandiHaler	44/404 (11)	181/1228 (15)	225/1632 (14)
	brak preferencji	92/404 (23)	298/1228 (24)	390/1632 (24)
Preferowany pod względem łatwości użycia	Ellipta	260/404 (64)	760/1228 (62)	1020/1632 (63)
	HandiHaler	52/404 (13)	199/1228 (16)	251/1632 (15)
	brak preferencji	92/404 (23)	269/1228 (22)	361/1632 (22)

\*W badaniach z podwójnym zaślepieniem pacjenci za pomocą wskazanych inhalatorów stosowali zarówno terapię aktywną (FF/VI lub TIO) jak i PLC.

## Podsumowanie

Dostępne opracowania wskazują, że inhalator Ellipta jest bardzo dobrze oceniany przez pacjentów i przez większość z nich wskazywany był jako preferowany w porównaniu z innymi inhalatorami. Najważniejszymi cechami wpływającymi na jego wysoką ocenę są: łatwość obsługi (m.in. brak konieczności umieszczania kapsułki w inhalatorze przed wykonaniem inhalacji, brak potrzeby synchronizacji uwolnienia dawki leku z wykonaniem wdechu i in.), a także możliwość stosowania raz na dobę. Ponadto, stosowanie inhalatora Ellipta zapewnia dostarczenie stałej dawki leku do płuc niezależnie od stopnia upośledzenia czynności płuc wynikającego z nasilenia choroby.

Rysunek 5.  
Inhalator Relvar Ellipta



## 11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów z grupy ICS/LABA (FF/VI, FP/SAL, BUD/FORM) oraz TIO. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie terapii FF/VI w dłuższym horyzoncie czasowym oraz oceny wpływu terapii FF/VI na funkcję osi przysadka-podwzgórze-nadnercza (HPA).

### 11.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 9 dokumentów, w tym:

- 5 komunikatów dotyczących preparatu złożonego FP/SAL [215–219],
- 4 komunikaty dotyczące TIO [220–223].

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa pozostałych preparatów z grupy ICS/LABA, w tym FF/VI.

#### 11.1.1. FP/SAL

Zidentyfikowano łącznie 4 komunikaty wydane przez FDA dotyczące ryzyka wystąpienia epizodów zaostrzenia astmy lub śmierci związanej z astmą u pacjentów przyjmujących salmeterol (LABA). Według agencji, mimo tego, iż produkty LABA zmniejszają częstość występowania ataków astmy, mogą one powodować ataki o większym nasileniu. W maju 2006 roku FDA zobowiązało producenta produktu Advair Diskus (FP/SAL) oraz producentów innych preparatów zawierających salmeterol do umieszczenia odpowiednich ostrzeżeń i aktualizacji informacji dla pacjentów. [215–218]

W maju 2009 roku MHRA wydała komunikat dotyczący obrotu podrobionymi inhalatorami preparatu Seretide Evohaler. Agencja informuje o potencjalnym ryzyku dostarczenia zredukowanej dawki leku w przypadku użycia fałszywego produktu. [219]

### 11.1.2. TIO

FDA w komunikacie wydanym dnia 29 lutego 2008 roku, powołując się na dane zebrane przez FDA oraz Amerykańskie Towarzystwo Ośrodków Kontroli Zatruc (AAPCC, *American Association of Poison Control Centers*), informuje o wielu zgłoszonych przypadkach nieprawidłowego użycia preparatu Spiriva HandiHaler, w których pacjenci, zamiast umieścić kapsułki z lekiem w urządzeniu w celu inhalacji, połykali je. W wydanym ostrzeżeniu FDA informuje, że preparat podany drogą doustną nie jest skuteczny w leczeniu objawów POChP. Agencja podkreśla konieczność edukacji pacjentów w zakresie poprawnego użycia preparatu Spiriva HandiHaler. [220]

Na stronie FDA zidentyfikowano również serię alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TIO. Komunikaty z 2008 roku na podstawie analizy 29 badań dla porównania TIO z PLC oraz 2 innych publikacji informują o potencjalnym zwiększonym ryzyku udaru mózgu, śmierci i zdarzeń sercowo-naczyniowych. W związku z powyższymi doniesieniami FDA przeprowadziła rewizję dostępnych danych i po jej zakończeniu, w styczniu 2010 roku, wydała komunikat, w którym informuje, iż zebrane dane nie potwierdzają związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych a stosowaniem TIO, dlatego też zaleca stosowanie Spiriva HandiHaler zgodnie z ChPL. [221–223]

## 11.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla preparatów złożonych ICS/LABA (FF/VI, FP/SAL, BUD/FORM) oraz TIO (Tabela 121).

Tabela 121.  
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania terapii z użyciem ICS/LABA i TIO

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>FF/VI (Relvar Ellipta) [39]</p>	<p style="text-align: center;"><b>ICS/LABA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko pogorszenia kontroli choroby</u>. Podczas leczenia z użyciem FF/VI mogą wystąpić zaostrzenia i zdarzenia niepożądane związane z astmą. Preparatu FF/VI nie stosuje się do leczenia ostrych objawów astmy lub zaostrzeń POChP.</li> <li>• <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> wraz z nasilającym się świszczącym oddechem może wystąpić po zastosowaniu preparatu FF/VI. Należy niezwłocznie zastosować SABA oraz przerwać podawanie FF/VI.</li> <li>• <u>Ryzyko zaburzeń czynności układu krążenia</u>, np. zaburzenia rytmu serca; zalecana jest ostrożność w stosowaniu FF/VI u pacjentów z chorobami układu krążenia.</li> <li>• <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u> powinni przyjmować wyłącznie dawkę 92/22 µg. Zaleca się także kontrolę ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.</li> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów</u> jest zwiększone w przypadku długotrwałego przyjmowania dużych dawek ICS. Do możliwych działań niepożądanych należą: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra, objawy psychiczne, zmiana zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).</li> <li>• <u>Ryzyko hiperglikemii</u> u pacjentów z cukrzycą.</li> <li>• <u>Ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP</u>. Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc (w tym wymagającego hospitalizacji), w niektórych przypadkach kończącego się śmiercią, u pacjentów z POChP leczonych FF/VI. Zalecane jest ścisłe monitorowanie pacjentów. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP przyjmujących FF/VI należą: palenie papierosów, zapalenie płuc w wywiadzie, wskaźnik BMI &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>pc., wskaźnik FEV<sub>1</sub> &lt; 50% w.n. Przypadki zapaleń płuc występowały częściej podczas stosowania większych dawek.</li> <li>• <u>Ryzyko związane z substancjami pomocniczymi</u>. Preparatu nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>
<p>FP/SAL (Seretide / Seretide Dysk / Asaris / Salmex) [40, 82, 83, 87–91]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko zaostrzenia choroby</u> w przypadku nagłego przerwania leczenia. Dawkę produktu należy zmniejszać stopniowo, pod kontrolą lekarza.</li> <li>• <u>U pacjentów z gruźlicą płuc</u> preparat należy stosować z ostrożnością.</li> <li>• <u>Ryzyko zaburzeń rytmu serca</u>, m.in. częstoskurczu nadkomorowego, skurczów dodatkowych, migotania przedsionków oraz zmniejszenia stężenia potasu we krwi w przypadku stosowania preparatu w wysokich dawkach. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, z cukrzycą, hipokaliemią i nadczynnością tarczycy.</li> <li>• <u>Ryzyko hiperglikemii</u>. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z cukrzycą.</li> <li>• <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> wraz z nasilającym się świszczącym oddechem może wystąpić bezpośrednio po zastosowaniu preparatu FP/SAL. Należy niezwłocznie przerwać podawanie preparatu.</li> <li>• <u>U pacjentów z podejrzeniem niewydolności kory nadnerczy</u> należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany kortykosteroidu działającego ogólnoustrojowo na ICS.</li> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów</u> jest zwiększone w przypadku długotrwałego przyjmowania dużych dawek ICS. Do możliwych działań niepożądanych należą: zespół Cushinga, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra. Zalecana jest regularna kontrola stanu pacjenta i zmniejszanie dawki ICS do najmniejszej zapewniającej kontrolę objawów choroby.</li> <li>• <u>Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego</u> w przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami ICS.</li> <li>• <u>Ryzyko objawów niewydolności kory nadnerczy</u> u pacjentów, którzy zmieniają OCS na ICS.</li> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> wynikających ze zwiększenia stężenia FP w osoczu u pacjentów stosujących jednocześnie FP z rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A.</li> <li>• <u>Ryzyko zapalenia dolnych dróg oddechowych</u> (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) u pacjentów z POChP. Zalecane jest ścisłe monitorowanie pacjentów. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP przyjmujących FP/SAL należą: starszy wiek, wskaźnik BMI &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>pc. i bardzo ciężka postać choroby (wskaźnik FEV<sub>1</sub> &lt; 30% w.n.).</li> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowej ekspozycji na salmeterol</u> i wynikających z tego objawów (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca) w przypadku jednoczesnego stosowania</li> </ul>

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p><b>BUD/FORM</b> (Symbicort / Budfor / Edoflo) [41, 80, 81, 84, 93–97]</p>	<p>preparatu FP/SAL i ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych</u> w przypadku używania aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną (możliwość zwiększenia ilości leku dostarczonego do płuc).</li> <li>• <u>Ryzyko zaostrzeń</u> i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z astmą.</li> <li>• <u>Ryzyko paradoksalnego skurczu oskrzeli</u> wraz z nasilającym się świszczącym oddechem może wystąpić po zastosowaniu preparatu BUD/FORM. Należy niezwłocznie zastosować SABA oraz zaprzestać podawania BUD/FORM.</li> <li>• <u>Ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów</u> jest zwiększone w przypadku długotrwałego przyjmowania dużych dawek ICS. Do możliwych działań niepożądanych należą: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra.</li> <li>• <u>Ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci długotrwałe przyjmujących ICS</u>. W badaniach obserwowano przemijające spowolnienie wzrostu (ok. 1 cm), występujące w pierwszym roku leczenia. W przypadku wystąpienia spowolnienia wzrostu zaleca się zmianę schematu leczenia prowadzącą do zmniejszenia przyjmowanej dawki ICS.</li> <li>• <u>Ryzyko utrzymywania się zmniejszonej rezerwy nadnerczowej</u> przez długi czas u pacjentów, którzy zmieniają leczenie z OSC na ICS. Zalecana jest regularna kontrola funkcji osi HPA.</li> <li>• <u>Ryzyko klinicznie znaczącego zahamowania czynności nadnerczy</u> przy długotrwałym leczeniu dużymi dawkami ICS.</li> <li>• <u>Ryzyko ostrego przelomu nadnerczowego</u> w przypadku nagłego zmniejszenia dawki steroidów. Nie należy nagle przerywać leczenia OCS lub wziewnym BUD.</li> <li>• <u>Ryzyko objawów alergii i zapalenia stawów</u> (m.in. zapalenie błony śluzowej nosa, egzema, ból mięśni i stawów) podczas zmiany terapii doustnej na preparat BUD/FORM podawany wziewnie. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia objawowego.</li> <li>• <u>Ryzyko zakażeń grzybiczych jamy ustnej i gardła</u>. W celu zminimalizowania ryzyka należy płukać jamę ustną wodą po każdej inhalacji.</li> <li>• <u>Ryzyko wydłużenia odstępu QTc</u>. Zaleca się ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc.</li> <li>• <u>U pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc, grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych</u> należy rozważyć potrzebę stosowania ICS oraz ewentualnie zmianę dawki.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkiej hipokaliemii</u> podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych oraz innych leków zmniejszających stężenie potasu we krwi lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne może powodować sumowanie się tych działań. Szczególna ostrożność jest zalecana u pacjentów z niestabilną astmą stosujących zmienne dawki bronchodilatatorów oraz u pacjentów z ostrą astmą, u których ryzyko hipokaliemii jest zwiększone przez niedotlenienie.</li> <li>• <u>U pacjentów z cukrzycą</u> zalecana jest kontrola stężenia glukozy we krwi.</li> <li>• <u>Ryzyko związane z substancjami pomocniczymi</u>. Niewielkie ilości białka wchodzące w skład produktu mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych.</li> </ul>
<p><b>TIO (Spiriva)</b> [98]</p>	<p style="text-align: center;"><b>LAMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ryzyko natychmiastowych reakcji nadwrażliwości</u> po zastosowaniu produktu leczniczego w postaci proszku do inhalacji.</li> <li>• <u>Ryzyko ciężkich działań niepożądanych</u> związanych z przeciwcholinergicznym działaniem tiotropium, m.in.: jaskry, zaparc, niedrożności jelit, w tym porażonej niedrożności jelit oraz zatrzymania moczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą z wąskim polem przesączenia, rozrostem gruczołu krokowego lub niedrożnością szyi pęcherza moczowego.</li> <li>• <u>Ryzyko skurczu oskrzeli</u> wywołanego inhalacją produktu.</li> <li>• <u>Wzrost stężenia leku w osoczu</u> wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <math>\leq 50</math> ml/min) preparat należy stosować wyłącznie, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko.</li> <li>• <u>Ryzyko dostania się preparatu do oczu</u> podczas inhalacji, która może spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączenia, ból oka, dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczęwej obwódki wokół źródła światła, zmienione widzenie kolorów, zaczerwienienie oczu wywołane przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki.</li> <li>• <u>Ryzyko próchnicy zębów</u> spowodowanej przez długie utrzymywanie się suchości w ustach (będącej skutkiem leczenia przeciwcholinergicznego).</li> </ul>

### 11.3. Ocena wpływu FF/VI na funkcję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

Stosowanie syntetycznych kortykosteroidów może wiązać się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: zmniejszenie gęstości i zahamowanie wzrostu kości, zaćma, podwyższone ciśnienie wewnątrz gałki ocznej. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych, powstałych w wyniku stosowania kortykosteroidów, jest supresja osi HPA. Terapia egzogennym (syntetycznym) kortykosteroidem, poprzez negatywne sprzężenie zwrotne, wywiera hamujący wpływ na oś HPA, zmniejszając endogenną produkcję kortyzolu. Długotrwałe leczenie wysokimi dawkami kortykosteroidów może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy, a w konsekwencji poważne powikłania takie jak ostry przełom nadnerczowy. Powszechnie stosowanym obwodowym wskaźnikiem aktywności osi HPA jest stężenie kortyzolu w osoczu oraz wydalanie wolnego kortyzolu wraz z moczem. [224–226]

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniany był wpływ FF/VI w dawkach dobowych 92/22 µg i 184/22 µg, na funkcję osi HPA u chorych na astmę oskrzelową (Allen 2013). [227–229] FF/VI porównywano względem PLC. Dodatkowo, przeprowadzono porównanie PRED vs PLC w celu sprawdzenia, czy zastosowana metoda analityczna jest wystarczająco czuła do oceny efektów terapii. FF/VI w obydwu dawkach podawano wzięwnie raz na dobę przez okres 6 tyg., natomiast PRED stosowano w jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 10 mg przez 7 ostatnich dni badania. Wpływ FF/VI na aktywność osi HPA oceniano po zakończeniu 6-tygodniowego okresu leczenia. Badanie zaprojektowano celem wykazania *non-inferiority* dla porównania FF/VI vs PLC. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia kortyzolu w osoczu – wyrażona jako średnia ważona z serii pomiarów przeprowadzonych w okresie 24 h – względem wartości początkowych. Poza tym w ramach analizy wpływu na oś HPA analizowano:

- pole powierzchni pod krzywą (AUC) zależności stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (0–24 h),
- minimalne stężenie kortyzolu w osoczu odnotowane w okresie 0–24 h,
- dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem.

Wykazano brak statystycznie istotnych różnic w średnim dobowym stężeniu kortyzolu w surowicy pomiędzy grupami otrzymującymi FF/VI w obydwu dawkach a grupą placebo i potwierdzono hipotezę *non-inferiority*. Analogiczne wyniki uzyskano w analizie odnośnie do AUC dla stężenia kortyzolu w osoczu w zależności od czasu oraz w ocenie stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu. Pomędzy niższą dawką FF/VI a PLC nie zaobserwowano także różnic w zakresie minimalnego stężenia kortyzolu w osoczu (odnotowanego w okresie 0–24 h), natomiast dla porównania dawki wyższej z PLC było ono istotnie statystycznie niższe. Pomiar ten mógł być jednak zakłócony przez dobowe wahania stężenia kortyzolu we krwi a tym samym nie stanowi istotnego wskaźnika aktywności osi HPA. We wszystkich analizowanych punktach końcowych wykazano istotną statystycznie redukcję poziomu kortyzolu dla porównania PRED z PLC (Tabela 122).

Wyniki badania Allen 2013 wskazują, że łączne podanie furoinianu flutykazonu z wilanterolem w dawkach terapeutycznych przez okres 6 tyg. nie zmniejsza stężenia kortyzolu w osoczu. Na podstawie powyższych wyników można wnioskować, że terapia FF/VI nie wpływa na aktywność osi HPA.

Tabela 122.  
Wpływ terapii FF/VI (92/22) i (184/22) na funkcje osi HPA na podstawie badania Allen 2013

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Porównanie	Nb	Nk	Treatment ratio <sup>a</sup> [95% CI]
Średnie stężenie kortyzolu w osoczu (0-24 h)	6	FF/VI (92/22) vs PLC	51	54	0,99 [0,87, 1,12] <sup>b</sup>
		FF/VI (184/22) vs PLC	53	54	0,97 [0,86, 1,10] <sup>b</sup>
		PRED vs PLC	15	54	<b>0,34 [0,28, 0,41]</b>
AUC zależności stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (0-24 h)	6	FF/VI (92/22) vs PLC	51	54	0,99 [0,87, 1,12]
		FF/VI (184/22) vs PLC	53	54	0,98 [0,86, 1,10]
		PRED vs PLC	15	54	<b>0,34 [0,28, 0,41]</b>
Minimalne stężenie kortyzolu w osoczu odnotowane w okresie 0-24 h	6	FF/VI (92/22) vs PLC	51	54	0,89 [0,69, 1,15]
		FF/VI (184/22) vs PLC	53	54	<b>0,76 [0,59, 0,97]</b>
		PRED vs PLC	15	54	<b>0,31 [0,21, 0,46]</b>
Wydalenie wolnego kortyzolu z moczem (0-24 h)	6	FF/VI (92/22) vs PLC	47	49	1,27 [0,97, 1,66]
		FF/VI (184/22) vs PLC	53	49	1,08 [0,83, 1,40]
		PRED vs PLC	12	49	<b>0,43 [0,28, 0,66]</b>

a) Stosunek wartości końcowej względem wartości *baseline* dla porównania grupy badanej i kontrolnej.

b)  $p < 0,05$  dla *non-inferiority*.

#### 11.4. Bezpieczeństwo terapii FF/VI na podstawie badań długookresowych

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano badań raportujących dane nt. profilu bezpieczeństwa FF/VI stosowanego u pacjentów ze schorzeniami dróg oddechowych w dłuższym horyzoncie czasowym niż ujęty w badaniach włączonych do podstawowej analizy klinicznej (tj. >24 tyg.). W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono cztery badania RCT, spośród których:

- 2 uwzględniały pacjentów z POChP (badania bliźniacze opisane w jednej publikacji głównej – Dransfield 2013<sup>6</sup> – i dwóch raportach z badań [183–185]),
- 2 uwzględniały pacjentów z astmą oskrzelową (HZA106837<sup>7</sup> [182] i Busse 2013 [230–232]).

W badaniach dotyczących POChP w obydwu przypadkach interwencję podawano przez 52 tyg., a pacjentów randomizowano do jednego z ramion: FF/VI 44/22, FF/VI 92/22, FF/VI 184/22 lub VI 22 µg/dobę. W pracach dotyczących astmy okres interwencji wynosił: 52 tyg. w pracy Busse 2013 i od 24 do 76 tyg. w pracy HZA106837. Pacjenci otrzymywali: FF/VI 92/22, FF/VI 184/22 lub FP 1000 µg/dobę (Busse 2013) oraz FF/VI 92/22 lub FF 92 µg/dobę (HZA106837). We wszystkich pracach raportowano

<sup>6</sup> Badania uwzględnione w analizie ryzyka zaostrzeń w dłuższym horyzoncie czasowym.

<sup>7</sup> Badanie uwzględnione w analizie ryzyka zaostrzeń w dłuższym horyzoncie czasowym.



zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 3\%$  pacjentów w którymkolwiek z ramion w trakcie przyjmowania badanej interwencji. Dodatkowo, w pracy Busse 2013 analizowano AE uznane za powiązane z leczeniem, które wystąpiły u  $\geq 2\%$  chorych w trakcie lub po zakończeniu przyjmowania interwencji. Z kolei w badaniu Dransfield 2013 raportowano dodatkowo AE „szczególnego zainteresowania” niezależnie od ich częstości. W ramach niniejszej analizy prześledzono ryzyko bezwzględne wystąpienia poszczególnych AE dla FF/VI w dawkach zgodnych z dawkami rejestracyjnymi, tj. 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  w przypadku POChP oraz 92/22 oraz 184/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  w terapii astmy (Tabela 123 oraz Tabela 124).

### **AE ogółem**

Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem był zbliżony pomiędzy badaniami. W pracach dla POChP kształtował się na poziomie wynosił on 77%, a w badaniach dla astmy wynosił on od 64%<sup>8</sup> (dawka 92/22) do 66% (dawka 184/22). Tylko niewielki – sięgający kilkunastu procent – odsetek zdarzeń uznano za powiązane ze stosowaną terapią. Utrata z badania z powodu AE była niska i wynosiła 8% dla POChP i  $\leq 2\%$  dla astmy. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie u pacjentów z astmą (4% dla dawki 92/22 oraz  $< 1\%$  dla dawki 184/22), natomiast nieco częściej u chorych z POChP. Niemniej, tylko w przypadku  $\leq 1\%$  zdarzeń stwierdzono związek ze stosowanym leczeniem (Tabela 123, Tabela 124).

### **AE dane szczegółowe**

W przypadku pacjentów z POChP do najczęściej raportowanych AE ( $\geq 10\%$ ) należały:

- infekcje górnych dróg oddechowych (11%),
- kandydoza jamy ustnej lub jamy ustnej i gardła (11%),
- miejscowe reakcje typowe dla działania kortykosteroidów (15%),
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (12%),
- zapalenie nosogardzieli (16%).

Ryzyko pozostałych AE było znacznie niższe i w żadnym przypadku nie przekraczało 7%. W publikacji nie podano informacji odnośnie do zdarzeń niepożądanych powiązanych ze stosowaną terapią (Tabela 123).

W przypadku pacjentów z astmą do najczęściej raportowanych AE ( $\geq 10\%$  dla którejkolwiek z analizowanych dawek) należały:

- ból głowy (19% dla FF/VI (92/22) oraz 17% dla FF/VI (184/22)),
- infekcje górnych dróg oddechowych (9% dla FF/VI (92/22) oraz 15% dla FF/VI (184/22)),
- zapalenie nosogardzieli (15% dla FF/VI (92/22) oraz 9% dla FF/VI (184/22)).

<sup>8</sup> W przypadkach, w których jest to możliwe, prezentowane są wyniki skumulowane z badań.

Ryzyko wystąpienia pozostałych AE było znacznie niższe, i w żadnym przypadku nie przekraczało 7%. Do AE powiązanych z leczeniem zaliczono: chrypkę, ekstrasystolię (wystąpienie dodatkowego skurczu serca), kandydozę jamy ustnej lub jamy ustnej i gardła oraz kaszel. Spośród nich najczęściej występowała kandydoza (do 5%).

### **Pozostałe aspekty związane z bezpieczeństwem**

W jednym z dwóch badań dla astmy (Busse 2013) i w obydwu badaniach dla POChP oceniano dodatkowe parametry bezpieczeństwa. W populacji pacjentów z astmą stosujących FF/VI przez 52 tyg. nie zaobserwowano istotnego wpływu interwencji na:

- parametry wątrobowe,
- poziom glukozy i potasu,
- skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi,
- poziom wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu,
- parametry okulistyczne.

W populacji pacjentów z astmą zaobserwowano natomiast wzrost częstotliwości tętna oraz częstości skurczów serca w pomiarze EKG. Szczegółowa analiza wykazała jednak znaczną zmienność w tym obszarze – podwyższone wartości obserwowane były rzadko; zazwyczaj w trakcie 1–2 wizyt lekarskich danego pacjenta w trakcie badania. Ponadto, w 24 h badaniu EKG metodą Holtera średnia częstość skurczów serca zbliżona była do wartości początkowych. W związku z tym wpływ terapii na częstość pracy serca został uznany za nieistotny klinicznie. Nie wykazano również istotnego klinicznego wpływu FF/VI na skorygowany odstęp QT<sup>9</sup>. Mediana liczby ektopii komorowych po 52 tyg. terapii FF/VI wynosiła 1 w przeliczeniu na pacjenta niezależnie od dawki. Odsetek chorych, którzy nie doświadczyli żadnego incydentu ektopii komorowej, wynosił 38% w ramieniu FF/VI (92/22) i 40% w ramieniu FF/VI (184/22), podczas gdy odpowiednie wartości dla okresu początkowego wynosiły odpowiednio 48% i 53%. Odsetek pacjentów z nietrwałym częstoskurczem komorowym wynosił 2% w każdym z analizowanych ramion, natomiast odsetek chorych z trwałym częstoskurczem komorowym wynosił 3% i dotyczył wyłącznie ramienia FF/VI (184/22).

W badaniach dotyczących pacjentów z POChP nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu interwencji na parametry biochemiczne oraz hematologiczne, jak również częstość skurczów serca oraz skorygowany odstęp QT.

<sup>9</sup> W porównaniu z monoterapią FP.

**Tabela 123.**  
**Bezwzględne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla FF/VI na podst. badań długookresowych (n/N (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n<sub>z</sub>], o ile je raportowano**

Punkt końcowy	POChP			Astma			
	FF/VI (92/22)			FF/VI (92/22)		FF/VI (184/22)	
	Dransfield 2013a	Dransfield 2013b	Razem	Busse 2013	HZA106837	Razem	Busse 2013
<b>AE ogółem</b>	301/403 (75) [64]	320/403 (79) [70]	621/806 (77) [134]	139/201 (69) [27]	636/1009 (63)	775/1210 (64)	134/202 (66) [29]
<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>	29/403 (7) <sup>a</sup>	36/403 (9) <sup>a</sup>	65/806 (8) <sup>ab</sup>	5/201 (2)	15/1009 (1)	20/1210 (2)	3/202 (1)
<b>SAE ogółem</b>	56/403 (14) [2]	67/403 (17) [7]	123/806 (15) [9]	3/201 (1) [0]	41/1009 (4) [1]	44/1210 (4)	1/202 (<1) [0]
<b>SAE prowadzące do zgonu</b>	5/403 (1) [0]	3/403 (<1) [0]	8/806 (1) [0]	0/201 (0)	1/1009 (<1)	1/1210 (<1)	0/202 (0)
<b>Artralgia</b>	16/403 (4)	20/403 (5)	36/806 (4)	x	x	x	x
<b>Ból głowy</b>	25/403 (6)	32/403 (8)	57/806 (7)	39/201 (19)	188/1009 (19)	227/1210 (19)	35/202 (17)
<b>Ból głowy napięciowy</b>	x	x	x	1/201 (<1)	x	1/201 (<1)	0/202 (0)
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	14/403 (3)	17/403 (4)	31/806 (4)	7/201 (3)	41/1009 (4)	48/1210 (4)	12/202 (6)
<b>Ból kończyn</b>	11/403 (3)	7/403 (2)	18/806 (2)	x	x	x	x
<b>Ból mięśni</b>	x	x	x	5/201 (2)	x	5/201 (2)	2/202 (1)
<b>Ból pleców</b>	24/403 (6)	30/403 (7)	54/806 (7)	8/201 (4)	41/1009 (4)	49/1210 (4)	13/202 (6)
<b>Ból ucha</b>	x	x	x	0/201 (0)	x	0/201 (0)	1/202 (<1)
<b>Ból w nadbrzuszu</b>	x	x	x	8/201 (4)	x	8/201 (4)	11/202 (5)
<b>Ból zęba</b>	x	x	x	6/201 (3)	x	6/201 (3)	5/202 (2)
<b>Biegunka</b>	8/403 (2)	14/403 (3)	22/806 (3)	7/201 (3)	x	7/201 (3)	6/202 (3)
<b>Chrypka</b>	x	x	x	8/201 (4) [6]	x	8/201 (4) [6]	6/202 (3) [2]
<b>Duszność</b>	6/403 (1)	14/403 (3)	20/806 (2)	x	x	x	x
<b>Drżenie</b>	2/403 (<1)	0/403 (0)	2/806 (<1)	x	x	x	x
<b>Ekstrasystolia</b>	x	x	x	4/201 (2) [1]	x	4/201 (2) [1]	15/202 (7) [5]

Punkt końcowy	POChP			Astma			
	FF/VI (92/22)			FF/VI (92/22)		FF/VI (184/22)	
	Dransfield 2013a	Dransfield 2013b	Razem	Busse 2013	HZA106837	Razem	Busse 2013
<b>Gorączka</b>	10/403 (2)	12/403 (3)	22/806 (3)	8/201 (4)	x	8/201 (4)	13/202 (6)
<b>Grypa</b>	13/403 (3)	14/403 (3)	27/806 (3)	x	50/1009 (5)	50/1009 (5)	x
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	10/403 (2)	10/403 (2)	20/806 (2)	x	x	x	x
<b>Infekcja dróg oddechowych</b>	x	x	x	6/201 (3)	x	6/201 (3)	5/202 (2)
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>	x	12/403 (3) <sup>c</sup>	12/403 (3) <sup>c</sup>	x	x	x	x
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc)</b>	26/403 (6)	34/403 (8)	60/806 (7)	x	x	x	x
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	51/403 (13)	39/403 (10)	90/806 (11)	34/201 (17)	73/1009 (7)	107/1210 (9)	30/202 (15)
<b>Kandydoza jamy ustnej / jamy ustnej i gardła</b>	41/403 (10)	50/403 (12)	91/806 (11)	15/201 (7) [11]	x	15/201 (7) [11]	13/202 (6) [9]
<b>Kaszel</b>	16/403 (4)	15/403 (4)	31/806 (4)	9/201 (4) [3]	55/1009 (5)	64/1210 (5)	11/202 (5) [0]
<b>Miejscowe AE typowe dla kortykosteroidów</b>	57/403 (14)	64/403 (16)	121/806 (15)	x	x	x	x
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	20/403 (5)	10/403 (2)	30/806 (4)	x	x	x	x
<b>Nieżyt nosa</b>	10/403 (2)	5/403 (1)	15/806 (2)	4/201 (2)	x	4/201 (2)	6/202 (3)
<b>Nieżyt nosa alergiczny</b>	x	x	x	7/201 (3)	39/1009 (4)	46/1210 (4)	4/202 (2)
<b>Nudności</b>	7/403 (2)	11/403 (3)	18/806 (2)	x	x	x	x
<b>Nadwrażliwość</b>	16/403 (4)	21/403 (5)	37/806 (5)	x	x	x	x
<b>Obrzęk obwodowy</b>	x	12/403 (3)	12/403 (3)	x	x	x	x
<b>POChP</b>	26/403 (6)	30/403 (7)	56/806 (7)	x	x	x	x
<b>Wpływ na poziom glukozy</b>	8/403 (2)	7/403 (2)	15/806 (2)	x	x	x	x
<b>Wpływ na poziom potasu</b>	0/403 (0)	1/403 (<1)	1/806 (<1)	x	x	x	x
<b>Zaburzenia kości (włączając złamania)</b>	10/403 (2)	17/403 (4)	27/806 (3)	x	x	x	x

Punkt końcowy	POChP			Asthma			
	FF/VI (92/22)			FF/VI (92/22)		FF/VI (184/22)	
	Dransfield 2013a	Dransfield 2013b	Razem	Busse 2013	HZA106837	Razem	Busse 2013
Zaburzenia oka	6/403 (1)	6/403 (1)	12/806 (1)	x	x	x	x
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	46/403 (11)	51/403 (13)	97/806 (12)	x	x	x	x
Zapalenie gardła	14/403 (3)	10/403 (2)	24/806 (3)	x	30/1009 (3)	30/1009 (3)	x
Zapalenie nosogardzieli	60/403 (15)	68/403 (17)	128/806 (16)	25/201 (12)	155/1009 (15)	180/1210 (15)	19/202 (9)
Zapalenie oskrzeli	21/403 (5)	17/403 (4)	38/806 (5)	7/201 (3)	59/1009 (6)	66/1210 (5)	9/202 (4)
Zapalenie płuc	25/403 (6)	26/403 (6)	51/806 (6)	x	x	x	x
Zapalenie zatok	22/403 (5)	20/403 (5)	42/806 (5)	9/201 (4)	42/1009 (4)	51/1210 (4)	4/202 (2)
Zawroty głowy	5/403 (1)	7/403 (2)	12/806 (1)	x	x	x	x

[n<sub>z</sub>] – liczba przypadków

a) AE prowadzące do utraty z badania lub całkowitego zaprzestania stosowania terapii raportowane zarówno dla okresu *on-treatment*, jak i *post-treatment*.

b) Dane skumulowane wyłącznie dla okresu *on-treatment*: 62/806 (8) (brak danych z poszczególnych badań).

c) Dane zaraportowane zgodnie z publikacją; stoją w sprzeczności z danymi dotyczącymi infekcji dolnych dróg oddechowych (bez zapalenia płuc) oraz zapalenia płuc, jednak przyczyna niezgodności nie jest znana.

Tabela 124.

Bezwzględne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla FF/VI na podst. badań długoterminowych (n/N (%)) oraz liczba przypadków związanych z terapią [n<sub>z</sub>], o ile je raportowano

Badanie	Dawka FF/VI [µg/dobę]	SAE
<b>POChP</b>		
Dransfield 2013a	92/22	<b>Infekcje i zarażenia pasożytnicze: 21/403 (5) [1]</b> ; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając cysty i polipy): 3/403 (<1) [0]; zaburzenia krwi i układu chłonnego: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 2/403 (<1) [0]; zaburzenia naczyniowe: 2/403 (<1) [0]; <b>zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 1/403 (&lt;1) [1]</b> ; zaburzenia oka: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia psychiczne: 1/403 (<1) [0]; <b>zaburzenia serca: 6/403 (1) [1]</b> ; zaburzenia układu nerwowego: 3/403 (<1) [0]; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 30/403 (7) [0]; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia żołądka i jelit: 5/403 (1) [0]
Dransfield 2013b	92/22	<b>Infekcje i zarażenia pasożytnicze: 22/403 (5) [3]</b> ; nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych: 2/403 (<1) [0]; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając cysty i polipy): 4/403 (<1) [0]; <b>urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 4/403 (&lt;1) [1]</b> ; zaburzenia endokrynologiczne: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia krwi i układu chłonnego: 2/403 (<1) [0]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia naczyniowe: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia nerek i dróg moczowych: 1/403 (<1) [0]; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 2/403 (<1) [0]; zaburzenia psychiczne: 1/403 (<1) [0]; <b>zaburzenia serca: 11/403 (3) [1]</b> ; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 2/403 (<1) [0]; zaburzenia układu nerwowego: 3/403 (<1) [0]; <b>zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 33/403 (8) [3]</b> ; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 4/403 (<1) [0]; zaburzenia żołądka i jelit: 1/403 (<1) [0]
<b>Astma</b>		
Busse 2013	92/22	Ból mięśni (klatki piersiowej): 1/201 (<1) [0]; gorączka krwotoczna Denga: 1/201 (<1) [0]; samoistne poronienie: 1/201 (<1) [0]; zaostrzenie astmy: 1/201 (<1) [0]
	184/22	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek: 1/202 (<1) [0]
HZA106837	92/22	Astma: 11/1009 (1) [0]; alergiczne zapalenie skóry: 1/1009 (<1) [0]; ból brzucha: 1/1009 (<1) [0]; choroba tętnic wieńcowych: 1/1009 (<1) [0]; przewlekłe zapalenie zatok: 1/1009 (<1) [0]; dysfunkcyjne krwawienie z macicy: 1/1009 (<1) [0]; wodniak pęcherzyka żółciowego: 1/1009 (<1) [0]; infekcja skóry: 1/1009 (<1) [0]; infekcja wirusowa: 1/1009 (<1) [0]; krwotok podpajęczynówkowy: 1/1009 (<1) [0]; łęk: 1/1009 (<1) [0]; mikroangiopatia cukrzycowa: 1/1009 (<1) [0]; nadciśnienie: 1/1009 (<1) [0]; nudności: 1/1009 (<1) [0]; omdlenie: 1/1009 (<1) [0]; ostry zespół wieńcowy: 1/1009 (<1) [0]; polipy nosa: 1/1009 (<1) [0]; przerzuty do płuc: 1/1009 (<1) [0]; przetoka odbytu: 1/1009 (<1) [0]; rak nerki (stadium 1): 1/1009 (<1) [0]; rak piersi: 1/1009 (<1) [0]; ropień odbytu: 1/1009 (<1) [0]; ropień podskórny: 1/1009 (<1) [0]; <b>tachyarytmia: 1/1009 (&lt;1) [1]</b> ; tachykardia: 1/1009 (<1) [0]; wirusowe zapalenie opon mózgowych: 1/1009 (<1) [0]; wypadek drogowy: 1/1009 (<1) [0]; zapalenie błędnika: 1/1009 (<1) [0]; zapalenie gardła: 1/1009 (<1) [0]; choroba zwyrodnieniowa stawów: 1/1009 (<1) [0]; zapalenie płuc: 4/1009 (<1) [0]; zapalenie wyrostka robaczkowego: 1/1009 (<1) [0]; zapalenie tchawicy i oskrzeli: 1/1009 (<1) [0]; złamanie ręki: 1/1009 (<1) [0]

[n<sub>z</sub>] – liczba przypadków związanych z terapią

## 12. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 10 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie astmy i POChP. Szukano przeglądów zawierających następujące porównania:

- Różne preparaty **ICS/LABA** (preparaty złożone) między sobą w leczeniu astmy i POChP,
- **ICS/LABA** (preparaty złożone) vs **LAMA** (tiotropium) w leczeniu POChP.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających preparat FF/VI w populacji pacjentów z astmą oskrzelową.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 125).

Tabela 125.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<b>POChP</b>				
Bollmeier 2014 [233]	ICS/LABA <sup>a</sup> (FF/VI vs ICS/LABA)	<p><b>Populacja:</b> POChP</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, referencje odnalezionych przeglądów, referencje monografii leku, kontakt z producentem leku / (do VI 2013).</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność płuc,</li> <li>• Zaostrzenia,</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 6 RCT (bd)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy opracowania wskazują, że FF/VI może przyczynić się do redukcji zaostrzeń u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP, podobnie jak inne preparaty z tej samej grupy leków. Niemniej autorzy nie odnaleźli żadnych badań H2H dla porównania FF/VI z innymi dostępnymi na rynku preparatami ICS/LABA. Autorzy wskazują, że stosowanie preparatu raz na dobę (FF/VI) może przyczynić się do poprawy <i>adherence</i> u pacjentów. A z kolei inhalator (Eliпта), w którym podawany jest FF/VI, może stanowić alternatywę dla pacjentów, którzy nie są zdatni do stosowania innych typów inhalatorów.</p> <p><b>Sponsor:</b> Badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów publikacji</p>
Halpin 2011 [234]	ICS/LABA <sup>a</sup> (BUD/FORM vs FP/SAL)	<p><b>Populacja:</b> POChP</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, strony producentów leków, clinicaltrials.gov oraz referencje odnalezionych przeglądów systematycznych (do VIII 2009).</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa z porównaniem pośrednim</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie płuc raportowane jako AE i SAE,</li> <li>• Zgony spowodowane zapaleniem płuc.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 12 RCT (7 680)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie mniejszy odsetek epizodów zapalenia płuc (zakwalifikowanego jako AE i SAE nie prowadzące do zgonu) wśród pacjentów z POChP leczonych BUD/FORM w porównaniu z FP/SAL. Ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń nie wyciągnięto wniosków nt. zgonów spowodowanych zapaleniem płuc.</p> <p><b>Sponsor:</b> AstraZeneca</p>
IQWiG 2012 <sup>b</sup> [235]	ICS/LABA vs LAMA (FP/SAL vs TIO)	<p><b>Populacja:</b> POChP</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, przeglądy systematyczne</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), Cochrane Reviews, Database Of Abstracts Of Reviews Of Effects (Dare), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Review), The Health Technology Assessment Database (HTA), rejestry badań klinicznych, kontakt z producentem leku, (do XI 2011).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy POChP,</li> <li>• Zaostrzenia,</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Wydolność wysiłkowa,</li> <li>• Utrata z badania z powodu AE,</li> <li>• AE, SAE,</li> <li>• Zgony.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 2 RCT (bd)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL a TIO (HandiHaler) w odniesieniu do objawów POChP, zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji, jakości życia, wydolności wysiłkowej, AE utraty z powodu AE. Wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL nad TIO w zakresie zgonów po dwóch latach leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FP/SAL a TIO w zakresie zaostrzeń, jednakże analiza w podgrupach wykazała statystycznie istotny wzrost częstości zaostrzeń u kobiet i byłych palaczy stosujących TIO w porównaniu z FP/SAL. Odsetek SAE był wyższy wśród pacjentów z grupy FP/SAL niż z grupy TIO.</p>



Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		<b>Analiza danych:</b> Jakościowa		<b>Sponsor:</b> Institute for Quality and Efficiency in Health Care
<b>Kew 2014a<sup>bc</sup></b> <b>[236]</b>	<b>ICS/LABA<sup>a</sup></b> (FP/SAL vs BUD/Form, FF/VI vs BUD/Form)	<b>Populacja:</b> POChP <b>Metodyka:</b> RCT trwające ≥ 12 tyg. <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, CAGR, przeszukanie abstraktów konferencyjnych, rejestry badań klinicznych, (do IX 2013), referencje odnalezionych przeglądów, strony producentów leków. <b>Analiza danych:</b> Ilościowa, jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie zapalenie płuc nie prowadzące do zgonu (wymagające leczenia szpitalnego),</li> <li>• Zgon,</li> <li>• SAE nie prowadzące do zgonu,</li> <li>• Zapalenie płuc,</li> <li>• Utrata z badania.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> bd <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono porównania pośredniego FP/LABA vs BUD/LABA. Autorzy opracowania jednak wskazują, że stosowanie FP lub BUD w monoterapii, a także w kombinacji z LABA związane jest ze wzrostem ryzyka ciężkiego zapalenia płuc. Nie stwierdzono, aby wspomniane terapie zwiększały ryzyko zgonu. <b>Sponsor:</b> The National Institute for Health Research
<b>Kew 2014b<sup>b</sup></b> <b>[237]</b>	<b>ICS/LABA vs LAMA</b>	<b>Populacja:</b> POChP <b>Metodyka:</b> RCT w układzie grup równoległych, trwające ≥24 tyg. <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CENTRAL (The Cochrane Library), Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, NHS Economic Evaluation Database (EED), Health Economic Evaluations Database (HEED), AMED, CINHAL, referencje odnalezionych przeglądów, strony konferencji naukowych, strony producentów leków (bd) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa, ilościowa z metaanalizą siecową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia (SGRQ),</li> <li>• Funkcje płuc (t-FEV1).</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> bd <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Metaanaliza sieciowa wykazała przewagę kombinacji ICS/LABA nad preparatami LAMA zarówno w zakresie poprawy jakości życia, jak i poprawy funkcji płuc po 6 i 12 mies. leczenia u pacjentów z POChP. <b>Sponsor:</b> The National Institute for Health Research
<b>Rodrigo 2012<sup>b</sup></b> <b>[238]</b>	<b>ICS/LABA vs LAMA</b> (FP/SAL vs TIO)	<b>Populacja:</b> POChP, wiek >40. r.ż. <b>Metodyka:</b> RCT <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE (styczeń 1980–maj 2011), CENTRAL (I kwartał 2011), strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność płuc,</li> <li>• Objawy POChP,</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Zgony,</li> <li>• Zaostrzenia,</li> <li>• Bezpieczeństwo (AE, SAE, utrata</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 7 RCT (1 825) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wykazano istotną statystycznie przewagę FP/SAL nad TIO w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela,</li> <li>• redukcji częstości stosowania terapii ratunkowej,</li> </ul>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		producentów leków. <b>Analiza danych:</b> Ilościowa	z badania).	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawy jakości życia.</li> </ul> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktami w zakresie pozostałych parametrów opisujących funkcję płuc, objawów POChP, zaostrzeń choroby oraz utraty z badań. Odsetek SAE i przypadków zapalenia płuc był wyższy wśród pacjentów z grupy FP/SAL niż z grupy TIO. TIO w porównaniu z FP/SAL zwiększało ryzyko zgonu.</p> <p><b>Sponsor:</b> Badanie niezależne, finansowane ze środków własnych autorów publikacji</p>
Welsh 2013 [239]	ICS/LABA vs LAMA (FP/SAL vs TIO)	<p><b>Populacja:</b> POChP</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT trwające <math>\geq 12</math> tyg.</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> Cochrane Airways Group Specialized Register of Trials, CENTRAL (The Cochrane Library 2012), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, przeszukanie czasopism tematycznych oraz abstraktów konferencyjnych (do XI 2012).</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa, jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon,</li> <li>Hospitalizacje,</li> <li>Zaostrzenia choroby,</li> <li>Epizody zapalenia płuc.</li> <li>Jakość życia,</li> <li>Kontrola objawów choroby,</li> <li>Spirometria,</li> <li>Bezpieczeństwo (SAE nieprowadzące do zgonu, AE, utrata z badania)</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 3 RCT (1 528)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy nie przeprowadzili metaanalizy dostępnych danych ze względu na heterogeniczność włączonych do analizy prac. Za główną przyczynę heterogeniczności uznano wysoką i niezbalansowaną utratę pacjentów (FP/SAL: 35% vs TIO: 42%) z największego pod względem liczebności badania INSPIRE.</p> <p><b>Sponsor:</b> St George's University of London, NIHR Programme Grant</p>
<b>Astma</b>				
Bond 2009 <sup>b</sup> [85]	ICS/LABA <sup>a</sup> (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM)	<p><b>Populacja:</b> astma <math>\geq 12</math>. r.ż.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT z wyłączeniem abstraktów</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> PubMed (ostatnie 180 dni), BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the HTA Database / (2006–2008), CENTRAL / bez limitu, Canada's Adverse Drug Reaction Database, EMA, referencje odnalezionych przeglądów systematycznych.</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czynność płuc,</li> <li>Symptomy astmy (w tym zaostrzenia i leczenie ratunkowe),</li> <li>Jakość życia.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 12 RCT (13 266)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wykazano istotną statystycznie przewagę: <u>FP/SAL nad BUD/FORM</u> w zakresie: porannego PEF<sup>d</sup> oraz odsetka dni wolnych od objawów choroby. <u>FP/SAL nad BDP/FORM</u> w zakresie porannego PEF<sup>d</sup>. <u>BUD/FORM nad FP/SAL</u> w zakresie: czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz odsetka pacjentów obniżających dawkę przyjmowanego leku.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami w zakresie pozostałych parametrów oceniających funkcje płuc, symptomy astmy oraz jakość życia.</p> <p>Uzyskane wyniki we wszystkich ocenianych punktach końcowych były <u>nieistotne klinicznie</u>.</p> <p><b>Sponsor:</b> CADTH</p>
Cates 2010 (2013) [240]	ICS/LABA <sup>a</sup> (FP/SAL, BUD/FORM,	<p><b>Populacja:</b> Astma <math>\geq 12</math> lat<sup>c</sup></p> <p><b>Metodyka:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony (ogółem, związane z astmą, z CV),</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 10 RCT (6 769)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
	BDP/FORM, MOM/FORM, FP/FORM)	<p>RCT trwające ≥12 tyg.</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO / (do VIII 2011), czasopisma tematyczne, abstrakty konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych, raporty złożone do agencji regulatorowych celem uzyskania rejestracji/refundacji.</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAE nie prowadzące do zgonu (ogółem i związane z astmą).</li> </ul>	<p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi produktami złożonymi ICS/LABA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE i zgonów. Niemniej raportowane w badaniach SAE należały do zdarzeń rzadkich, co oznacza, że wyniki w tym zakresie mogą cechować się pewną niepewnością.</p> <p><b>Sponsor:</b> Badanie niezależne opracowane przez The Cochrane Collaboration</p>
Lassersson 2010 [241]	ICS/LABA <sup>a</sup> (FP/SAL, BUD/FORM)	<p><b>Populacja:</b> Astma, wiek: ≥12 lat<sup>e</sup></p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, czasopisma tematyczne, abstrakty konferencyjne, bazy badań klinicznych, strony producentów leków oraz agencji rządowych / (do V 2009)</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenia (wymagające OCS, hospitalizacji, pobytu na oddziale ratunkowym)</li> <li>• SAE (w tym zgony spowodowane astmą i intubacje).</li> <li>• Spirometria,</li> <li>• Kontrola objawów choroby,</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Bezpieczeństwo (AE, utrata z badania).</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (Liczba pacjentów):</b> 5 RCT (5 537)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi produktami ICS/LABA w odniesieniu do zaostrzeń wymagających OCS oraz hospitalizacji, a także w odniesieniu do SAE i AE z podziałem na rodzaj zdarzenia. Ze względu na szerokość przedziałów ufności nie można wykluczyć istotnych klinicznie różnic pomiędzy interwencjami.</p> <p><b>Sponsor:</b> Badanie niezależne opracowane przez The Cochrane Collaboration</p>

a) Porównanie różnych preparatów z grupy ICS/LABA pomiędzy sobą.

b) W przeglądzie uwzględniono również inne porównania, które nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy klinicznej.

c) W przeglądzie uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci otrzymywali ICS/LABA w postaci produktu złożonego, jak również za pomocą odrębnych inhalatorów.

d) Wynik nieistotny klinicznie.

e) W przeglądzie uwzględniano badania kliniczne bez względu na wiek pacjentów, niemniej autorzy odnaleźli jedynie prace, w których uczestniczyli pacjenci ≥12. r.ż.

## 13. WNIOSKI

### Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Podobnie jak w przypadku astmy zastosowanie FF/VI u pacjentów z POChP również prowadzi do poprawy czynności płuc i zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia.

W analizie klinicznej nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych. Wyjątek stanowiły wyniki analizy *post-hoc* dotyczące s-FEV1 (0-4 h) oraz s-FEV1 (0-12 h), w której wykazano przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100). Również wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) a TIO (10) w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dostępność dowodów naukowych umożliwiła także przeprowadzenie porównania pośredniego (metodą Buchera) FF/VI (92/22) względem TIO (10) w populacji docelowej z POChP, którego wyniki również wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych.

Terapia złożona FF/VI cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii FF/VI były zdarzenia typowe dla leków z grupy ICS/LABA, takie jak: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, infekcja górnych dróg oddechowych, przy czym w odniesieniu do zdecydowanej większości z nich ryzyko wystąpienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (1000/100). Wyjątek pod tym względem stanowiły AE związane z miejscowym działaniem sterydu, które znamienne statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22). Z kolei w grupie FF/VI (92/22) odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko dolegliwości sercowo-naczyniowych, przy czym żadne z raportowanych zdarzeń nie zostało uznane za powiązane z leczeniem.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI a TIO w odniesieniu do wszystkich raportowanych zdarzeń, w tym także zdarzeń o charakterze kardiologicznym (np. aPWV). Wyniki porównania pośredniego w populacji ogólnej POChP (bez względu na obciążenie kardiologiczne) również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI i TIO. Wyjątek pod tym względem stanowią infekcje górnych dróg oddechowych oraz AE prowadzące do utraty z badania, których zwiększone ryzyko obserwowano wśród pacjentów stosujących FF/VI (92/22). Nie odnotowano istotnego wpływu FF/VI na aktywność osi HPA. SAE występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

## Astma

Wykazano, że FF/VI, jedyny dostępny obecnie preparat złożony do stosowania raz dziennie – u pacjentów z astmą prowadzi do poprawy czynności płuc i zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby, jak również przyczynia się do polepszenia jakości życia.

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła analiza odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12, która wykazała statystycznie znamienne przewagę FF/VI nad FP/SAL (analiza *post-hoc*). Nie odnaleziono badań bezpośrednio oceniających FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18), aczkolwiek oba preparaty w porównaniu z PLC poprawiają parametry czynnościowe płuc, przyczyniają się do lepszej kontroli objawów astmy oraz poprawiają jakość życia.

Aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100), niemniej wskazują, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne przynoszą korzyści stosującym je pacjentom z astmą. W badaniach z randomizacją wykazano, że preparat FF/VI stosowany w wyższej dawce (184/22) w porównaniu z monoterapią FP przyczynia się do poprawy parametrów czynnościowych płuc oraz zapewnia lepszą kontrolę objawów astmy. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18).

Terapia złożona FF/VI cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi AE raportowanymi w badaniach były zdarzenia typowe dla leków z grupy ICS/LABA, takie jak: zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Ich częstość nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) oraz PLC, a także pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000). Wyjątek stanowił kaszel, który występował znamienne rzadziej u chorych stosujących FF/VI (184/22) w porównaniu z FP (1000). W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem wpływu na oś HPA pomiędzy FF/VI (184/22) a FP (1000), jak również PLC. SAE występowały sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach uznawane były za związane z terapią FF/VI.

## 14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy (surogat), tj. parametr FEV1, opisujący czynność płuc. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
2. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla FF/VI zarówno w populacji z astmą oskrzelową, jak i POChP to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (niewystarczającym do oceny np. zaostrzeń choroby, zapalenia płuc), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań długookresowych ukierunkowanych na ocenę tego typu zdarzeń.
3. W zakwalifikowanych do analizy klinicznej badaniach, dla bezpośredniego porównania FF/VI z aktywnymi komparatorami (Woodcock 2013, Agusti 2013), testowano hipotezę *superiority*, tj. przewagi FF/VI nad aktywną terapią, co oznacza, że w przypadku wykazania braku różnic wnioskowanie wskazujące, że interwencja oceniana jest nie mniej skuteczna niż komparator, nie jest uprawnione.
4. Heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnice w sposobie raportowania punktów końcowych wśród pacjentów z astmą oskrzelową były główną przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem dla FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). W związku z czym, wnioskowanie o względnej skuteczności leków opiera się wyłącznie na zestawieniach jakościowych.
5. Brak doniesień naukowych umożliwiających porównanie FF/VI w dawce 184/22 µg/dobę względem ekwiwalentnej dawki BUD/FORM, tj. 640/18 µg/dobę.
6. Brak badań bezpośrednio porównujących FF/VI z TIO w populacji docelowej pacjentów z POChP i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obarczone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody.
7. W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej i/lub dane raportowane z największą precyzją.
8. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
9. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. SE na SD). Nie można przy tym

wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

## 15. DYSKUSJA

POChP i astma oskrzelowa to przewlekłe choroby dróg oddechowych, stanowiące ważny problem zarówno pod względem medycznym, jak i społeczno-ekonomicznym. W ciągu ostatnich lat obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na POChP oraz astmę oskrzelową. Obie choroby, ze względu na przewlekły charakter oraz uciążliwość objawów, w sposób znaczący obniżają jakość życia oraz mają niekorzystny wpływ na aktywność zawodową i społeczną pacjenta. W wielu przypadkach są przyczyną absencji chorobowych, a także hospitalizacji, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej postaci choroby. Dodatkowo, POChP jako choroba mająca charakter postępujący wywiera niekorzystny wpływ na długość życia pacjenta. Globalne dane epidemiologiczne z 1990 roku wskazywały na POChP jako 6. co do częstości przyczynę śmiertelności, która wg prognoz na 2020 rok ma przesunąć się na 3. miejsce. [5, 7, 26]

Według wytycznych i standardów praktyki klinicznej głównym celem terapeutycznym POChP jest spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie kontroli objawów, w tym także redukcję zaostrzeń. Jest uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. Z kolei w przypadku astmy oskrzelowej leczenie ukierunkowane jest na uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. Niemniej zwraca się uwagę na fakt, że uzyskanie pozytywnych efektów terapeutycznych zależy nie tylko od skuteczności leków, ale przede wszystkim od ich prawidłowego stosowania, zgodnego z zaleceniami lekarskimi. [3] Obecnie towarzystwa i organizacje zajmujące się chorobami dróg oddechowych (w tym GINA i GOLD), a także WHO sporo uwagi poświęcają takim zagadnieniom, jak *adherence* i *compliance*, tj. stosowanie zalecanej terapii i stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. [4, 7, 21]

Przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2] analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa FF/VI (Relvar Ellipta) względem technologii opcjonalnych stosowanych u pacjentów z POChP oraz u chorych na astmę oskrzelową. FF/VI to nowy preparat złożony ICS/LABA, który – w przeciwieństwie do innych przedstawicieli tej grupy leków – jest stosowany raz na dobę. Jako komparatory dla FF/VI w populacji z astmą oskrzelową wskazano FP/SAL i BUD/FORM w ekwiwalentnych dawkach, a w populacji z POChP TIO i FP/SAL w ekwiwalentnej dawce. W wyniku przeglądu systematycznego literatury do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 22 badania RCT, w tym 16 badań RCT w populacji pacjentów z POChP oraz 6 badań przeprowadzonych w populacji z astmą oskrzelową. Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie FF/VI zarówno w populacji pacjentów z POChP, jak i wśród pacjentów z astmą oskrzelową, wiąże się z poprawą czynności płuc, umożliwia kontrolę objawów choroby, a także przyczynia się do poprawy jakości życia. [45, 108–112, 168, 169]



Wśród zakwalifikowanych do analizy badań klinicznych dla populacji z POChP 3 prace dotyczyły bezpośredniego porównania FF/VI z technologiami opcjonalnymi, w tym 1 RCT: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) oraz 2 RCT: FF/VI (92/22) vs TIO (10) w populacji z obciążeniem kardiologicznym. Wyniki niniejszej analizy klinicznej potwierdziły, że stosowanie FF/VI, podobnie jak terapii alternatywnych, przynosi korzyści pacjentom z POChP. Wyniki bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych wskazały na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi, z wyjątkiem s-FEV1 (0–4 h) oraz s-FEV1 (0–12 h) analizowanych *post-hoc*, co do których wykazano przewagę FF/VI (92/22). Badania dla bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) względem TIO (10) zostały wprawdzie zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa w populacji POChP obciążonej kardiologicznie, niemniej i one wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ze względu na wspomniane ograniczenia badań dla bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) polegające na przeprowadzeniu ich w populacji ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem w docelowej populacji pacjentów z POChP, którego wyniki również wskazały na brak istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności klinicznej pomiędzy FF/VI (92/22) a TIO (10).

Wśród zidentyfikowanych badań w populacji z astmą oskrzelową 1 RCT dotyczyło bezpośredniego porównania FF/VI (92/22) względem FP/SAL (500/100), zaś pozostałe uwzględniono w porównaniu pośrednim FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) oraz FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18). W badaniu bezpośrednio porównującym FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie wpływu na czynność płuc oraz kontrolę objawów choroby, natomiast FF/VI (92/22) przyczyniał się do większej poprawy jakości życia niż komparator (analiza *post-hoc*). Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego dla wyższej dawki FF/VI względem ekwiwalentnej dawki FP/SAL wskazują, że obydwie interwencje przynoszą korzyści pacjentom z astmą oskrzelową. Wprawdzie wnioski dotyczące porównania FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100) zostały sformułowane na podstawie słabej jakości dowodów naukowych (brak możliwości zastosowania porównania pośredniego z dostosowaniem), niemniej potwierdzeniem powyższych obserwacji mogą być również wyniki badania O'Byrne 2013, w którym porównywano FF/VI (184/22) względem monoterapii FF (184), jak również względem vs FP (1000). Przy czym zaplanowano i przeprowadzono analizę *non-inferiority* dla monokomponentów ICS i wykazano, że FF (184) jest nie mniej skuteczny niż FP (1000). Biorąc pod uwagę, fakt że w preparacie złożonym Relvar Ellipta komponent VI niezależnie od dawki sterydu (FF) stosowany jest w tej samej dawce, co pozwala wnioskować, że FF/VI w dawce wyższej będzie cechował się zbliżoną efektywnością do ekwiwalentnej dawki FP/SAL, podobnie jak FF/VI 92/22 cechował się zbliżoną skutecznością do niższej dawki FP/SAL.

Nie odnaleziono badań dla bezpośredniego porównania FF/VI z BUD/FORM. Dostępne dowody naukowe umożliwiły przeprowadzenie jedynie porównania pośredniego dla FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18). Wyniki analizy porównawczej FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) wskazują, że oba leki u pacjentów z astmą oskrzelową przyczyniają się do poprawy czynności płuc,

umożliwiają właściwą kontrolę objawów choroby i prowadzą do poprawy jakości życia. Wnioski te zostały sformułowane na podstawie analizy jakościowej (brak możliwości zastosowania metod statystycznych), jednak argumentem przemawiającym za ich słusnością są wyniki bezpośredniego porównania FF/VI względem FP/SAL, które w świetle wyników opracowania wtórnego CADTH, wskazującego na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy preparatami z grupy leków ICS/LABA, należy uznać za reprezentatywne dla całej grupy leków. [85]

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla FF/VI zostały przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, tj. takim, w którym okres stosowania FF/VI wahał się w przedziale od 12 do 24 tyg. w zależności od badania. Okres ten jest niewystarczający do oceny zdarzeń takich jak np. zaostrzenia choroby. Dostępne są jednak wyniki 3 badań RCT dotyczące stosowania FF/VI w dłuższym horyzoncie czasowym, w tym 1 RCT uwzględniające pacjentów z astmą oskrzelową (HZA106837) oraz 2 RCT obejmujące chorych z POChP (Dransfield 2013). [182, 183] Badania te wprawdzie nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej, niemniej zostały ukierunkowane na ocenę zaostrzeń choroby w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. >24 tyg. Wyniki tych prac wskazują, że FF/VI (92/22) w porównaniu z FF (92) w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko poważnych zaostrzeń astmy, zdefiniowanych jako pogorszenie astmy wymagające stosowania SCS przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej SCS ( $p = 0,014$ ). [182] Podobnie w populacji z POChP wykazano, że FF/VI (92/22) w porównaniu do VI (22) przyczynia się do redukcji umiarkowanych do poważnych zaostrzeń ( $p < 0,0001$ ; wynik zagregowany z 2 RCT), gdzie zaostrzenia umiarkowane zdefiniowano jako pogorszenie POChP, trwające  $\geq 2$  dni, wymagające OCS i/lub antybiotyków, a zaostrzenia poważne jako zdarzenia spełniające kryteria zaostrzenia umiarkowanego i dodatkowo wymagające hospitalizacji. [183] Wyniki ww. prac w odniesieniu do zaostrzeń choroby zostały uznane przez CHMP EMA za istotne klinicznie. [242, 243]

Analizując dane dotyczące skuteczności, należy mieć na uwadze fakt, że wielkość efektu terapeutycznego w warunkach randomizowanego badania klinicznego może być odmienna od efektywności terapeutycznej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach eksperymentalnych, gdzie pacjent podlega ścisłemu monitorowaniu i został dokładnie przeszkolony do stosowania ocenianych interwencji, rodzaj stosowanego inhalatora oraz schemat dawkowania nie mają tak istotnego znaczenia. Tymczasem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdy pacjent nie podlega reżimowi badania klinicznego, uproszczenie schematu dawkowania oraz łatwość użycia inhalatora nabierają szczególnego znaczenia, gdyż zwiększają jego skłonność do stosowania się do zaleceń. Stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, jak już wspomniano powyżej, stanowi ważne zagadnienie, zwłaszcza w aspekcie leczenia chorób przewlekłych, w tym astmy oskrzelowej i POChP. U podłoża zjawiska *non-compliance* oraz *non-adherence* leżą dwa powiązane ze sobą typy zachowań, tj. niezamierzone niestosowanie się do zaleceń lekarskich, gdy pacjent nie ma możliwości realizacji zamiaru przyjęcia leku (zapominanie o przyjęciu leku, błędne zrozumienie schematu dawkowania, nieprawidłowe przyjęcie leku spowodowane np. niewłaściwą techniką inhalacji, bariera językowa), oraz celowe nieprzyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami, gdy pacjent świadomie nie

przyjmuje leku lub zmniejsza liczbę zalecanych dawek np. z powodu obawy o wystąpienie działań niepożądanych. [3] Zjawiska te przekładają się nie tylko na brak oczekiwanego efektu terapeutycznego, ale stanowią także przyczynę następowej intensyfikacji leczenia oraz zwiększenie nakładów finansowanych ze strony płatnika publicznego. Z tego względu aktualnie podejmowanych jest wiele inicjatyw mających na celu poprawę *compliance/adherence* u pacjentów z astmą oskrzelową i pacjentów z POChP, wśród nich najczęściej wymienia się uproszczenie schematów dawkowania, np. terapia złożona w postaci jednego inhalatora, intuicyjne (nieskomplikowane) w użyciu inhalatory, podawanie leku raz na dobę. [4] Oceniany w ramach niniejszej analizy klinicznej preparat Relvar Ellipta spełnia wszystkie wymienione powyżej założenia. FF/VI jest preparatem złożonym ICS/LABA, który jako jedyny produkt z tej grupy leków przeznaczony jest do stosowania raz na dobę. Podawany jest za pomocą inhalatora Ellipta, który według dostępnych opracowań (Riley 2013, Svedsater 2013a, Svedsater 2013b) jest bardzo dobrze oceniany przez pacjentów, a także przez większość z nich wskazywany był jako preferowany w porównaniu z innymi urządzeniami do inhalacji (np. Diskus, HandiHaler). [211–213] Wśród najważniejszych zalet inhalatora Ellipta pacjenci wskazywali łatwość obsługi (np. brak konieczności umieszczania kapsułki leku przed wykonaniem inhalacji, brak konieczności synchronizacji uwolnienia dawki z wykonaniem wdechu, widoczny licznik dawek) i uproszczenie schematu dawkowania. Podawanie leku za pomocą inhalatora Ellipta w opinii pacjentów zapewnia im poczucie, że prawidłowo wykonali inhalację, tj. że całkowita dawka leku została dostarczona do płuc. Podsumowując, w świetle wyników analizy efektywności rzeczywistej można przypuszczać, że względne korzyści ze stosowania preparatu Relvar Ellipta będą znacznie większe aniżeli te obserwowane w ramach eksperymentalnych prób klinicznych. Ponadto, ułatwienie dostępu do preparatu Relvar Ellipta w przypadku osób w podeszłym wieku, stosujących nierzadko jednocześnie wiele terapii, będzie miało szczególne znaczenie nie tylko ze względu na uproszczenie schematu dawkowania, ale i łatwość użycia inhalatora. Można zatem stwierdzić, że ułatwienie dostępu do preparatu Relvar Ellipta, poprzez objęcie go refundacją ze środków publicznych, będzie wpisywało się w długofalową politykę senioralną w Polsce na lata 2014–2020, której jednym z założeń jest tworzenie innowacyjnych rozwiązań w zakresie farmakoterapii. [244]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że FF/VI w dawkach zarejestrowanych jest dobrze tolerowany zarówno w populacji pacjentów z POChP jak i astmą oskrzelową. Do najczęściej raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych należały AE typowe dla preparatów ICS/LABA, tj. zapalenie nosogardzieli, ból głowy, infekcja górnych dróg oddechowych. Profil bezpieczeństwa FF/VI zasadniczo nie różnił się od profilu bezpieczeństwa innych preparatów ICS/LABA stosowanych w astmie oskrzelowej, jak również w POChP. W badaniu z randomizacją (Agusti 2013) ukierunkowanym na ocenę parametrów czynnościowych płuc w grupie FF/VI wyższy był odsetek pacjentów doświadczających AE kardiologicznych w porównaniu z FP/SAL. Z kolei w porównaniu pośrednim stwierdzono, że odsetek chorych z infekcjami górnych dróg oddechowych w ramieniu FF/VI był wyższy niż w grupie TIO. Wprawdzie w ramach szczegółowej oceny potwierdzono, że żaden z raportowanych przypadków AE kardiologicznych w opinii badaczy nie był związany z podawanym lekiem, tym niemniej przeprowadzono dwa badania ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa FF/VI względem TIO u pacjentów posiadających zwiększone ryzyko

kardiologiczne. W badaniach uczestniczyli pacjenci z POChP, u których występowały choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższone ryzyko tych chorób. Wyniki wspomnianych prac wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI a TIO odnośnie do zdarzeń o charakterze kardiologicznym, a także w zakresie aPWV (aortalna prędkość fali tętna) będącej I-rzędowym punktem końcowym. Zwiększone ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych w grupie FF/VI względem TIO najprawdopodobniej wynika z odrębnych mechanizmów działania porównywanych leków, zdarzenia te są typowe dla preparatów ICS/LABA, z kolei rzadko się je odnotowuje u pacjentów leczonych preparatami LAMA. SAE należały do zdarzeń rzadkich i tylko w nielicznych przypadkach miały związek z terapią. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa potwierdzają wyniki badań długookresowych, tj. >24 tyg. Do chwili obecnej (marzec 2014) żadna z rządowych organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa nie wydała komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyłyby FF/VI.

Ponadto, w żadnym z włączonych do analizy klinicznej badań RCT nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu FF/VI na oznaki czynności życiowych oraz wyniki badań laboratoryjnych. Dodatkowo, jednym z najważniejszych aspektów dotyczących profilu bezpieczeństwa w przypadku przewlekłej terapii produktami leczniczymi zawierającymi w swym składzie syntetyczne kortykosteroidy (ICS, ICS/LABA) jest ocena ich wpływu na funkcjonowanie osi HPA. [224–226] Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania wskazują, że FF/VI nie ma istotnego wpływu na funkcjonowanie osi HPA, także wyniki pracy ukierunkowanej na ocenę tego aspektu bezpieczeństwa (Allen 2013 [227–229]) wskazują, że stosowanie FF/VI (92/22 i 184/22) w porównaniu z PLC nie prowadzi do supresji osi HPA, opisywanej jako zmiana stężenia kortyzolu w moczu i osoczu. Z kolei ocena wpływu terapii alternatywnych (w tym preparatów złożonych, jak i monokomponentów ICS) podlegała analizie w wielu pracach naukowych (Lipworth 1999, Masoli 2006, Ahmet 2011, Kosoglou 2013). [245–248] Wyniki wspomnianych prac wskazują, że stosowanie syntetycznych kortykosteroidów, niezależnie od formy ich podania, ma potencjał do supresji osi HPA, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek leku. Niemniej wielkość obserwowanego efektu jest bezpośrednio uzależniona od właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych danej cząsteczki. [247]

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Bollmeier 2014 [233]) dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu FF/VI względem innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu POChP. Pomimo faktu, iż autorzy wspomnianego opracowania wtórnego nie zidentyfikowali żadnych badań bezpośrednio porównujących preparat FF/VI z aktywnymi komparatorami<sup>10</sup> wskazują oni, że preparat FF/VI może przyczynić się do redukcji zaostrzeń u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP, podobnie jak inne preparaty z tej grupy leków. Dodatkowo, autorzy podkreślają fakt, że sposób podawania FF/VI, tj. raz na dobę może przyczynić się do poprawy *adherence* u wybranych pacjentów, a zastosowanie nowego typu inhalatora, tj. Eliipta może stanowić alternatywę dla pacjentów, którzy nie potrafią lub nie są w stanie poprawnie używać innych urządzeń dostępnych na

<sup>10</sup> Badanie Agusti 2013 dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) opublikowano po ok. 4 mies. od deklarowanej przez Bollmeier i wps. dacie wyszukiwania.

rynku. Wyniki niniejszej analizy klinicznej wydają się zasadniczo spójne z wynikami pracy Bollmeier 2014 w odniesieniu do populacji z POChP. Z kolei interpretacja wyników niniejszej analizy klinicznej w populacji pacjentów z astmą oskrzelową w świetle innych przeglądów systematycznych jest niemożliwa ze względu na brak opublikowanych tego typu doniesień naukowych.

Podsumowując, w populacji pacjentów z astmą oskrzelową oraz POChP FF/VI (Relvar Ellipta) stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, preparat ten porównaniu z FP/SAL cechuje się zbliżonym wpływem na większość ocenianych parametrów dotyczących skuteczności oraz zapewnia większą poprawę jakości życia u pacjentów z astmą oskrzelową. W populacji z POChP stosowanie FF/VI zamiast FP/SAL związane było z nieznacznie większą poprawą odnośnie do niektórych pomiarów spirometrycznych, przy porównywalnym wpływie na pozostałe obszary. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że uproszczenie schematu dawkowania oraz zastosowanie łatwego w użyciu inhalatora Ellipta zwiększa skłonność pacjentów do przestrzegania zaleceń, a tym samym poprawia efekty terapeutyczne uzyskiwane w codziennej praktyce klinicznej. Wydaje się zatem, że zastąpienie dotychczasowych preparatów złożonych ICS/LABA preparatem FF/VI, podawanym za pomocą inhalatora Ellipta, będzie zwiększać odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, a tym samym poprawiać efekty terapii.

## 16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 126.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.2.1; 5.2.2; 6.1 Aneks: Rozdz. 1; 4	AK: str. 81-82; 87-88 Aneks: str. 11-17 str. 28-58
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 23-49
2. Opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 4.1.2; 4.1.3; 4.2	str. 73-76
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 6 Aneks: Rozdz. 1	AK: str. 87-114 Aneks: str. 11-17
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.1	str. 77-81
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 12	str. 191-195
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 6.2 Aneks: 4	AK: str. 89-114 Aneks: str. 28-58
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Aneks: Rozdz. 4	str. 28-58
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.1.1.1; 5.1.2.1	str. 77-80
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6 Aneks: Rozdz. 4	AK: str. 87-114 Aneks: str. 28-58
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks: Rozdz. 1	str. 11-17
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6.1	str. 88; Rys. 2
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks: Rozdz. 4	str. 28-58
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 7-8 Aneks: Rozdz. 5-6	AK: str. 115-161 Aneks: str. 59-137
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 11	AK: str. 179-190
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

## 17. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM.  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
2. 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](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
3. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130(1 Suppl):65S–72S.
4. WHO. Disease-specific review (section III); Asthma (chapter VII) *Adherence to long-term therapies*. Switzerland 2003.
5. 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](http://www.nfz.gov.pl/new/art/5945/2014_02_18_PTChP_wytyczne.pdf) (12.8.2013).
6. Gajewski P. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja 2011. <http://www.mp.pl/oit/oddechowy/show.html?id=82925>.
7. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf) (12.8.2013).
8. WHO - Fact sheets (Chronic obstructive pulmonary disease COPD). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.
9. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, i in. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:457–494.
10. WHO The top 10 causes of death. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
11. Dobosz K. Narażenie na bierne palenie papierosów a rezultat spirometrii u pacjentów bydgoskich przychodni rejonowych. *Family Med. Prim. Care Rev*. 2006; 8(3):585–587.
12. Maciejewski J. Częstość występowania POChP w praktyce lekarza rodzinnego. 2008;
13. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2010; 78(2):112–120.
14. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, i in. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370(9589):741–750.
15. 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](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_ludnosc_stan_struktura_30062011.pdf).
16. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, i in. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*. 2002; 156(8):738–746.
17. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, i in. [Recommendations of the Polish Society of Lung Diseases for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Pneumologia i alergologia polska*. 2012; 80(3):220–254.
18. Wytyczne NICE. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE clinical guideline 101. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> (12.8.2013).
19. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, i in. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax*. 2006; 61(10):869–873.
20. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, i in. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest*. 2003; 123(6):1916–1923.
21. Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf) (12.8.2013).
22. Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_072007\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_072007_1.pdf) (12.8.2013).
23. Lemanske RF Jr, Busse WW. 6. Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003; 111(2 Suppl):S502–519.
24. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. II C. Astma. s 649-662*. 2013.
25. Szaflarska-Popławska A, Popławski C. Influence of gastroesophageal reflux measured by pH-impedance on asthma control degree in children and youth. *Gastroenterology Review*. 2011; 2:110–117.

26. Kuna P. Astma oskrzelowa - epidemiologia, patofizjologia, klinika. *Przewodnik Lekarza*. 2002; (5):22–31.
27. World Health Organization. WHO - Fact sheets (Asthma). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html> (4.11.2013).
28. Masoli M, Fabian D, Holt S, i in. Global burden of asthma. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport_1.pdf).
29. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf).
30. Komorowski J. Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP., Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2012.
31. Kowalski M, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia*. 2004; 9(4):187–195.
32. Doboszynska A, Swietlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2008; 59 Suppl 6:231–241.
33. Szkaradkiewicz J. Współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej. *Journal of Biology and Earth Sciences*. 2013; 3(1):M1–M13.
34. Kałuska K, Ziara D. Remodeling dróg oddechowych w astmie oskrzelowej i POCHP. Część I. Zmiany strukturalne w oskrzelach. *Alergia Astma Immunologia*. 2005; 10(3):109–115.
35. Bernacka-Parzych U, Skiepmo R, Ziętkowski Z, i in. Nadreaktywność oskrzeli – patogeneza i diagnostyka. *Alergia Astma Immunologia*. 2011; 16(3):132–138.
36. Latoś T. Znaczenie edukacji w postępowaniu z chorym na astmę. *Alergia Astma Immunologia*. 2001; 6(1):13–16.
37. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. II R. Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego. s. 806-811*. 2013.
38. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/42/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/42/akt.pdf) (14.11.2013).
39. CHPL Relvar Eliпта (flutykazon + wilanterol). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf).
40. CHPL Seretide (flutikazon + salmeterol 125/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_125.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_125.pdf).
41. CHPL Symbicort (budezonid + formoterol 160/4,5). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort\\_TBH\\_160.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort_TBH_160.pdf).
42. CHPL Fostex (beklometazon + formoterol 100/6). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2010-11-04\\_fostex\\_chpl\\_20101027\\_final.doc](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2010-11-04_fostex_chpl_20101027_final.doc).
43. Fundacja na Rzecz Wspierania Polskiej Farmacji i Medycyny. Raport o przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów. 2010;
44. Gaciong Z., Kuna P. Współpraca lekarza z pacjentem w chorobach przewlekłych - Compliance, Adherence, Persistence. Stan obecny i możliwości poprawy. *Medycyna Po Dyplomie*. 2008; Supl. nr 03/08:
45. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, i in. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2013; 107(4):550–559.
46. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008; 63(9):831–838.
47. Wytyczne NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/copd-overview>.
48. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2014\\_Feb07.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf).
49. Wytyczne SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Guideline No. 101. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf> (12.8.2013).
50. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, i in. Wytyczne CTS. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum-2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2010; 17(1):15–24.
51. Loughheed MD, Lemièrre C, Ducharme FM, i in. Wytyczne CTS. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2012; 19(2):127–164.
52. Wytyczne NAC. Asthma Management Handbook. [http://www.nationalasthma.org.au/uploads/handbook/370-amh2006\\_web\\_5.pdf](http://www.nationalasthma.org.au/uploads/handbook/370-amh2006_web_5.pdf) (12.8.2013).
53. Wytyczne NHLBI. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> (12.8.2013).



54. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (14.11.2013).
55. Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/>.
56. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/>.
57. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
58. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53). [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/53/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/53/akt.pdf).
59. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu BREO ELLIPTA. <http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=breo>.
60. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu SERETIDE (No. 450/08). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/salmeterol\\_\\_Seretide\\_\\_Resubmission\\_FINAL\\_DEC\\_08\\_for\\_website\\_e.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/salmeterol__Seretide__Resubmission_FINAL_DEC_08_for_website_e.pdf).
61. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SERETIDE. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D7915C52C6F271B3CA257BF00020A752/\\$File/Fluticasone.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D7915C52C6F271B3CA257BF00020A752/$File/Fluticasone.pdf).
62. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu SERETIDE. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/seretide\\_diskus\\_ct\\_5503.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/seretide_diskus_ct_5503.pdf).
63. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT (No. 97/04). <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/SymbicortTurbohaler.pdf>.
64. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/73DC40AC117883E1CA257BF0002046EF/\\$File/Budesonide%20with%20eformoterol%20SYMBICORT%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-3%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/73DC40AC117883E1CA257BF0002046EF/$File/Budesonide%20with%20eformoterol%20SYMBICORT%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-3%20FINAL.pdf).
65. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT RAPIHALER. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/budesonide-eformoterol-psd-07-2013.pdf>.
66. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania produktu SPIRIVA. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/R\\_33\\_2010\\_Spiriva\\_POChP.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/R_33_2010_Spiriva_POChP.pdf).
67. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu SPIRIVA (No. 19/02). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/TiotropiumAdvice\\_6-12-02\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/TiotropiumAdvice_6-12-02_.pdf).
68. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu SPIRIVA. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/spiriva\\_ct\\_9435.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/spiriva_ct_9435.pdf).
69. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SPIRIVA. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2002>.
70. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania produktu SERETIDE. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_49\\_12\\_2008\\_propionian\\_flutykazonu\\_z\\_salmeterolem\\_Seretide.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_49_12_2008_propionian_flutykazonu_z_salmeterolem_Seretide.pdf).
71. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SERETIDE ACCUHALER, SEREDITDE MDI. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-dec-2002>.
72. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania produktu SYMBICORT TURBUHALER. [http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/Symbicort\\_Turbuhaler.pdf](http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/Symbicort_Turbuhaler.pdf).
73. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT TURBUHALER. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5ED74083D66F5E5FCA257BF0001B0908/\\$File/Budesonide.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5ED74083D66F5E5FCA257BF0001B0908/$File/Budesonide.pdf).
74. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT (No. 362/07). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/budesonideformoterolturbohaler\\_SymbicortSMART\\_36207.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/budesonideformoterolturbohaler_SymbicortSMART_36207.pdf).
75. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2002>.
76. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu SYMBICORT. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-03/positive-recommendations>.

77. Rekomendacja PBAC dotycząca finansowania produktu SYMBICORT TURBUHALER. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/positive-recommendations>.
78. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu FOSTAIR (No: 373/07). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/beclometasone\\_dipropionate\\_\\_Fostair\\_Abbreviated\\_FINAL\\_April\\_2007\\_amended\\_February\\_2008\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/beclometasone_dipropionate__Fostair_Abbreviated_FINAL_April_2007_amended_February_2008_for_website.pdf).
79. IKAR pro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. <http://ikarpro.com/> (14.11.2013).
80. CHPL Budfor (budezonid + formoterol 80/4,5). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03\\_spc\\_budfor%28080%29.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03_spc_budfor%28080%29.pdf).
81. CHPL Edoflo (budezonid + formoterol 80/4,5). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03\\_spc\\_edoflo%28080%29.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03_spc_edoflo%28080%29.pdf).
82. CHPL Seretide (fluktykazon + salmeterol 50/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_50.pdf).
83. CHPL Seretide Dysk (fluktykazon + salmeterol 100/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_100.pdf).
84. CHPL Symbicort (budezonid + formoterol 80/4,5). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort\\_TBH\\_80.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort_TBH_80.pdf).
85. 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](http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf).
86. Relvar Eliipta EMA Summary of opinion (initial authorisation). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf).
87. CHPL Asaris (fluktykazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Asaris.pdf>.
88. CHPL Salmex (fluktykazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Salmex.pdf>.
89. CHPL Seretide (fluktykazon + salmeterol 250/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_250.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_250.pdf).
90. CHPL Seretide Dysk (fluktykazon + salmeterol 250/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_250.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_250.pdf).
91. CHPL Seretide Dysk (fluktykazon + salmeterol 500/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_500.pdf).
92. ChPL Salmeson (flutykazon + salmeterol 250/50 i 500/50). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-08-05\\_2013-05-17\\_-\\_salmeson\\_inhalation\\_powder,\\_pre-dispensed\\_spc\\_pl\\_clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-08-05_2013-05-17_-_salmeson_inhalation_powder,_pre-dispensed_spc_pl_clean.pdf).
93. CHPL Budfor (budezonid + formoterol 160/4,5). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/ulotka/2011-08-18\\_PIL\\_Budfor\\_160.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/ulotka/2011-08-18_PIL_Budfor_160.pdf).
94. CHPL Budfor (budezonid + formoterol 320/9). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03\\_spc\\_budfor%28320%29.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2011-11-03_spc_budfor%28320%29.pdf).
95. CHPL Edoflo (budezonid + formoterol 160/4,5). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2011-08-19\\_SPC\\_Edoflo\\_160.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2011-08-19_SPC_Edoflo_160.pdf).
96. CHPL Edoflo (budezonid + formoterol 320/9). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-22\\_spc\\_edoflo%28320%29\\_clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-22_spc_edoflo%28320%29_clean.pdf).
97. CHPL Symbicort (budezonid + formoterol 320/9). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort\\_TBH\\_320.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort_TBH_320.pdf).
98. CHPL Spiriva (tiotropium 18). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva\\_18.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_18.pdf).
99. CHPL Spiriva Respimat (tiotropium 2,5). [http://www.boehringer-ingenheim.pl/content/dam/internet/opu/pl\\_PL/documents/Medical/Spiriva%20Respimat%20SPC-2013-05-16.pdf](http://www.boehringer-ingenheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Spiriva%20Respimat%20SPC-2013-05-16.pdf).
100. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
101. 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.
102. Raport Clinical Trial do badania Agusti 2013 (NCT01342913). A study to evaluate the 24 hour spirometric effect (FEV1) of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder (100mcg fluticasone furoate (FF)/25mcg vilanterol (VI)) compared with salmeterol/fluticasone propionate inhalation powder (50mcg salmeterol/500mcg fluticasone propionate (FP)). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01342913>.
103. Raport GlaxoSmithKline do badania Agusti 2013 (H2C113107). A 12-week study to evaluate the 24 hour pulmonary function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) once daily compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder twice daily in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/c97426a4-0aea-4294-9996-ee5a55b9b400>.
104. Raport GlaxoSmithKline do badania H2C115247. A 12week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered

- once daily via a HandiHaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115247#rs>.
105. Raport Clinical Trial do badania HZC115247 (NCT01395888). A study to compare the impact of fluticasone furoate/vilanterol vs. tiotropium on arterial stiffness in COPD. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395888?term=nct01395888&rank=1>.
  106. Raport GlaxoSmithKline do badania HZC115805. A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/5391325e-e68b-4dc4-94b8-cb0dc215dbbb>.
  107. Raport Clinical Trial do badania HZC115805 (NCT01627327). study to evaluate the 24-hour pulmonary function profile of fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) inhalation powder 100/25mcg once daily compared with tiotropium bromide Inhalation powder 18mcg once daily in subjects with COPD who have or are at risk for co-morbid cardiovascular disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627327?term=nct01627327&rank=1>.
  108. 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.
  109. Raport GlaxoSmithKline do badania Kerwin 2013 (HZC112206). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112206#rs>.
  110. Raport Clinical Trial do badania Kerwin 2013 (NCT01053988). A 6-month study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01053988>.
  111. Raport GlaxoSmithKline do badania Martinez 2013 (HZC112207). A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components delivered once daily (am) via a novel dry powder inhaler compared with placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112207#rs>.
  112. Raport Clinical Trial do badania Martinez 2013 (NCT01054885). Efficacy and safety study of fluticasone furoate (FF)/GW642444 inhalation powder and the individual components in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01054885>.
  113. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, i in. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 58(5):399–404.
  114. Hodder R, Kesten S, Menjoge S, i in. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(2):157–167.
  115. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, i in. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122(0012-3692 (Print)):47–55.
  116. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respiratory medicine*. 2003; 97(9):1014–1020.
  117. Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *The European respiratory journal*. 2003; 21(2):267–272.
  118. 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.
  119. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, i in. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2005; 18(2):75–81.
  120. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4:245–251.
  121. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest*. 2003; 123(5):1441–1449.
  122. Witek TJ Jr, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. *Journal of clinical epidemiology*. 2003; 56(3):248–255.
  123. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, i in. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur.Respir.J.* 2012; 40(1399-3003 (Electronic)):1106–1114.
  124. Raport Novartis do badania GLOW2 (NVA237A2303). A 52 week treatment randomized double-blind placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety, tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=6884>.

125. Raport Clinical Trial do badania GLOW2 (NCT00929110). 1-year study to assess the efficacy, safety, and tolerability of glycopyrronium bromide (NVA237) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GLOW2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929110?term=nct00929110&rank=1>.
126. Raport Clinical Trial do badania INHANCE (NCT00463567). 26 week efficacy, safety and tolerability study of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463567>.
127. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, i in. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2010; 182(1535-4970 (Electronic)):155–162.
128. Raport Novartis do badania INHANCE (CQAB149B2335S). A 26-week treatment, multicenter, randomized, double blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2744>.
129. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, i in. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Annals of internal medicine.* 2005; 143(5):317–326.
130. Rice KL, Leimer I, Kesten S, i in. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Translational Research.* 2008; 152(1931-5244 (Print)):88–94.
131. Raport Boehringer Ingelheim International do badania Niewoehner 2005 (205.266). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the proportion of patients experiencing an exacerbation and proportion of patients hospitalized for an exacerbation over 6 months during treatment with tiotropium 18 mcg capsule once daily in patients with COPD in a Veterans Affairs setting. [http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.266.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.266.pdf).
132. Kesten S, Plautz M, Piquette CA, i in. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. *The European respiratory journal.* 2007; 30(5):898–906.
133. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, i in. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur.Respir.J.* 2013; (1399-3003 (Electronic)):
134. Raport Novartis do badania SHINE (CQVA149A2303). A 26-week treatment multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7983>.
135. Raport Clinical Trial do badania SHINE (NCT01202188). A study to assess the efficacy, safety and tolerability of once-daily (q.d.) QVA149 in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (SHINE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01202188>.
136. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, i in. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 2008; 3(1176-9106 (Print)):301–310.
137. Raport Boehringer Ingelheim International do badania Tonnel 2008 (205.256). Effect of a 9-month treatment of SPIRIVA® on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Validation of a new HRQoL questionnaire appropriate to common daily practice. (TIPHON Study). [http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.256\\_U05-1961.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.256_U05-1961.pdf).
138. Tashkin DP, Celli B, Senn S, i in. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N.Engl.J.Med.* 2008; 359(1533-4406 (Electronic)):1543–1554.
139. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, i in. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *The European respiratory journal.* 2008; 31(4):742–750.
140. Tashkin DP, Li N, Halpin D, i in. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. *Respir.Med.* 2013; (1532-3064 (Electronic)):
141. Janssens W, Liu Y, Liu D, i in. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT(R)). *Respir.Med.* 2013; 107(1532-3064 (Electronic)):1409–1416.
142. Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. [Review] [51 refs]. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2010; 4:279–289.
143. Decramer M, Celli B, Kesten S, i in. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9696):1171–1178.
144. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, i in. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD.* 2004; 1(2):303–312.
145. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, i in. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *The European respiratory journal.* 2010; 35(2):287–294.

146. Celli B, Decramer M, Kesten S, i in. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009; 180(10):948–955.
147. Celli BR, Decramer M, Lystig T, i in. Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2012; 13:66.
148. Morice AH, Celli B, Kesten S, i in. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respiratory medicine*. 2010; 104(11):1659–1667.
149. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, i in. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respiratory research*. 2011; 12:6.
150. Troosters T, Celli B, Lystig T, i in. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *The European respiratory journal*. 2010; 36(1):65–73.
151. Rutten-van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, i in. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006; 130(4):1117–1128.
152. Kesten S, Celli B, Decramer M, i in. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1--evidence from the UPLIFT trial. *Respiratory research*. 2011; 12:129.
153. Raport Boehringer Ingelheim do badania UPLIFT (205.235/U08-3718-03). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial assessing the rate of decline of lung function with tiotropium 18 mcg inhalation capsule once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com\\_EN/results/205/205.235\\_U08-3718-04-DS.pdf](http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.235_U08-3718-04-DS.pdf).
154. Raport Clinical Trial do badania UPLIFT (NCT00144339). Evaluation of the long-term effects of spiriva on lung function in COPD patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00144339>.
155. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, i in. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respiratory medicine*. 2012; 106(4):515–521.
156. Tashkin D, Celli B, Kesten S, i in. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respiratory medicine*. 2010; 104(10):1495–1504.
157. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, i in. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung*. 2011; 189(4):261–268.
158. Decramer M, Molenberghs G, Liu D, i in. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respiratory medicine*. 2011; 105(10):1523–1530.
159. Buhl R, Welte T, Vogelmeier C, i in. [Early treatment of COPD with tiotropium]. *Pneumologie*. 2012; 66(1438-8790 (Electronic)):589–595.
160. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, i in. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1≥60% participating in the UPLIFT(R) trial. *COPD*. 2012; 9(1541-2563 (Electronic)):289–296.
161. Antoniu SA. UPLIFT Study: the effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation of: Tashkin DP, Celli B, Senn S et al.: a 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* (2008) 359(15):1543-1554. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009; 10(4):719–722.
162. Corhay JL, Louis R. [The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)]. *Revue médicale de Liège*. 2009; 64(1):50–57.
163. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, i in. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir. Med*. 2008; 102(1532-3064 (Electronic)):1511–1520.
164. Raport Novartis do badania Vogelmeier 2008 (CFOR258F2402). A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler 10mcg b.i.d., tiotropium HandiHaler 18 mcg o.d. and tiotropium HandiHaler 18 mcg o.d. in combination with formoterol Certihaler 10mcg b.i.d. in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.novctrd.com%2FctrdWebApp%2Fclinicaltrialrepository%2FdisplayFile.do%3FtrialResult%3D2303&ei=SmawUpT3Ac2ThQe4zICwCQ&usq=AFQjCNET1XYIolJlcr-JMORCQtwV0YSV-A&bvm=bv.57967247,d.ZG4>.
165. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, i in. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest*. 2013; 144(4):1222–1229.
166. Raport GlaxoSmithKline do badania Woodcock 2013 (HZA113091). A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group multicentre study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/ca682bf9-d61a-4abc-8657-177059a9c572>.

167. Raport Clinical Trial do badania Woodcock 2013 (NCT01147848). Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adults and adolescents. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01147848> (16.12.2013).
168. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106827. A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multi-centre study of fluticasone furoate/GW642444 inhalation powder and fluticasone furoate inhalation powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/2c3c5f10-b18a-49a5-b82f-559a6569158b>.
169. Raport Clinical Trial do badania HZA106827 (NCT01165138). Efficacy/safety study of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adult and adolescent asthmatics. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01165138>.
170. Berger WE, Bleecker ER, O'Dowd L, i in. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: randomized controlled trial comparing once- and twice-daily dosing in patients with asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31(1):49–59.
171. Raport AstraZeneca do badania Berger 2010 (SD-039-0726). A twelve-week, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled study of Symbicort® pMDI administered once daily in adults and adolescents with asthma. <http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=965>.
172. Kaiser H, Parasuraman B, Boggs R, i in. Onset of effect of budesonide and formoterol administered via one pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(1081-1206 (Print)):295–303.
173. 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.
174. Murphy KR, Uryniak T, Martin UJ, i in. The effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on predefined criteria for worsening asthma in four different patient populations with asthma. *Drugs in R&D*. 2012; 12(1):9–14.
175. Murphy K, Nelson H, Parasuraman B, i in. The effect of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler on patient-reported outcomes in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Current medical research and opinion*. 2008; 24(3):879–894.
176. Raport AstraZeneca do badania Corren 2007 (SD-039-0716). A twelve-week, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial of Symbicort® pMDI (80/4.5 µg) versus its monoproducts (budesonide and formoterol) in children (≥6 years of age) and adults with asthma – SPRUCE 80/4.5. <http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=970>.
177. O'Byrne P, Bleecker ER, Bateman ED, i in. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *ERJ Express*. 2013;
178. Raport GlaxoSmithKline do badania O'Byrne 2013 (HZA106829). A randomised, double-blind, parallel group, multicentre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone, and Fluticasone Propionate alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1b7983f3-107a-41e9-87c6-b64b4d310d6d>.
179. Raport Clinical Trial do badania O'Byrne 2013 (NCT01134042). Efficacy/safety study of fluticasone furoate/vilanterol (GW642444) in adult and adolescent asthmatics. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01134042>.
180. Aubier M, Pieters WR, Schlösser NJ, i in. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respiratory medicine*. 1999; 93(12):876–884.
181. Raport GlaxoSmithKline do badania Aubier 1999 (SFCB3019). A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) bd via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg bd via one Discus/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another Discus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SFCB3019#rs>.
182. Raport GlaxoSmithKline do badanie HZA106837. A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once-Daily in Subjects with Asthma. <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/02929df6-63d2-461e-967d-46cca1fcb779>.
183. 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.
184. Raport GlaxoSmithKline do badania HZC102871. A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the

- Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/daf656ef-5a07-4e83-a295-b8e4a66382ee>.
185. Raport GlaxoSmithKline: badanie HZC102970. A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/9c6dd96d-448e-42d4-8a8a-e6fdf958a5e9>.
186. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, i in. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients treated in ambulatory care in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011; 79(5):337–342.
187. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, i in. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory medicine*. 2011; 105(3):435–441.
188. Simoni-Wastila L, Wei Y-J, Qian J, i in. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2012; 10(3):201–210.
189. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, i in. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respiratory medicine*. 2007; 101(7):1398–1405.
190. Price D, Robertson A, Bullen K, i in. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010; 10(1):1.
191. Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010; 47(9):994–1000.
192. McNally KA, Rohan J, Schluchter M, i in. Adherence to combined montelukast and fluticasone treatment in economically disadvantaged african american youth with asthma. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2009; 46(9):921–927.
193. Rand C, Bilderback A, Schiller K, i in. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 119(4):916–923.
194. Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, i in. Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 111(3):216–220.
195. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2007; 14(1):25–29.
196. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, i in. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64(11):939–943.
197. Krawczuk D, Niemczyk-Szechowska P, Ryś P. Compliance w terapii astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
198. Lewandowska K, Kuziemski K, Górská L, i in. Jakość życia u chorych na astmę oskrzelową. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006; 5(2):71–75.
199. Storms WW. Unmet needs in the treatment of allergic asthma: potential role of novel biologic therapies. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2003; 9(6):534–543.
200. Chelmińska M, Werachowska L, Niedożytko M, i in. Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2007; 75(1):70–75.
201. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, i in. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009; 64(5):784–789.
202. Godard P, Huas D, Sohier B, i in. [Asthma control in general practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients]. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*. 2005; 34(19 Pt 1):1351–1357.
203. Williams LK, Pladevall M, Xi H, i in. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 114(6):1288–1293.
204. Williams LK, Peterson EL, Wells K, i in. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 128(6):1185–1191.e2.
205. Carls GS, Roebuck MC, Brennan TA, i in. Impact of medication adherence on absenteeism and short-term disability for five chronic diseases. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2012; 54(7):792–805.
206. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, i in. Relationship of Adherence to Pediatric Asthma Morbidity Among Inner-City Children. *Pediatrics*. 2002; 110(1):e6–e6.
207. Tomalak W, Doniec Z. Przydatność inhalatorów uruchamianych wdechem u dzieci chorych na astmę z obturacją oskrzeli. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; 59(1-2):61–65.

208. Prime D, De Backer W, Hamilton M, i in. Comparison Of Inhalation Profiles Through A Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) And Lung Function Measurements For Healthy Subjects, Asthma And Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:A2941.
209. Hamilton M, Prime D, Leggett R. Ex-Vivo Product Performance Of Fluticasone Furoate/Vilanterol Delivered From A Novel Dry Powder Inhaler, Using The Electronic Lung To Replicate Asthma And COPD Patient Inhalation Profiles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:A2940.
210. Hamilton M, Prime D, Leggett R. Ex-Vivo Product Performance Of Fluticasone Furoate/Vilanterol Delivered From A Novel Dry Powder Inhaler, Using The Electronic Lung To Replicate Asthma And COPD Patient Inhalation Profiles [poster presented at the Annual Congress of the American Thoracic Society (ATS), San Francisco, California, USA, May 18–23, 2012].
211. Riley J, Tabberer M, Richard N, i in. Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD [poster P4145]. [https://www.ersnetsecure.org/public/prg\\_congres.abstract?ww\\_i\\_presentation=63459](https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=63459).
212. Svedsater H, Dale P, Garrill K, i in. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC pulmonary medicine.* 2013; 13:72.
213. Svedsater H, Jacques L, Goldfrad C, i in. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma [Poster No. P701 presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain, 7–11 September 2013]. 2013;
214. Woepse M, Dale P, Garrill K, i in. Qualitative assessment of a new twin-strip dry powder inhaler (DPI) for asthma and COPD [Poster No. B29]. 2013;
215. Alert FDA. Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153269.htm>.
216. Alert FDA. Important revisions to prescribing information for Serevent® (salmeterol xinafoate) and Advair Diskus® (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM168405.pdf>.
217. Alert FDA. Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150571.htm>.
218. Alert FDA. Public Health Advisory: Update on Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm162678.htm>.
219. Alert MHRA. Seretide 250 Evohaler PL 10949/0339. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-md/documents/websiteresources/con046566.pdf>.
220. Alert FDA. Public Health Advisory: Important Information on the Correct Use of Spiriva and Foradil Capsules. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm078572.htm>.
221. Alert FDA. Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095076.htm>.
222. Alert FDA (Spiriva). Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070651.htm>.
223. Alert FDA. Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm197429.htm>.
224. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, i in. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Archives of disease in childhood.* 2002; 87(6):457–461.
225. Bręborowicz A, Niedziela M. Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi u dzieci chorych na astmę oskrzelową. Część I. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na czynność nadnerczy i metabolizm kości. *Alergia Astma Immunologia*, 2004, 9 (1), 11-23. [http://www.mediton.pl/library/aai\\_volume-9\\_issue-2\\_article-409.pdf](http://www.mediton.pl/library/aai_volume-9_issue-2_article-409.pdf) (3.1.2014).
226. Dziedziczko A. Objawy uboczne leczenia astmy kortykosteroidami. *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1, 12-17. [http://www.mediton.pl/library/pa\\_volume-1\\_issue-2\\_article-531.pdf](http://www.mediton.pl/library/pa_volume-1_issue-2_article-531.pdf) (3.1.2014).
227. 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.



228. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106851. A study of the effects of inhaled fluticasone furoate/GW642444 versus placebo on the HPA axis of adolescent and adult asthmatics. [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gsk-clinicalstudyregister.com%2Ffiles2%2F6029a138-9f43-4f7d-93f4-31f292ab79a1&ei=fS6vUtDEKKGv7Qb9qIqGoDw&usq=AFQjCNEJM64yk955LvBj-4KVH4at8\\_vXqw](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.gsk-clinicalstudyregister.com%2Ffiles2%2F6029a138-9f43-4f7d-93f4-31f292ab79a1&ei=fS6vUtDEKKGv7Qb9qIqGoDw&usq=AFQjCNEJM64yk955LvBj-4KVH4at8_vXqw).
229. Raport Clinical Trial do badania HZA106851. Safety study of the effects of inhaled fluticasone furoate/GW642444 on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01086410>.
230. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, i in. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the  $\beta$ 2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients  $\geq$ 12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax*. 2013; 68(6):513–520.
231. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106839. A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/492c1df5-66c8-4f65-9b9d-4bb7bdac9637>.
232. Raport Clinical Trial do badania HZA106839. Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Long-Term Safety Study. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01018186?term=106839&rank=1> (31.1.2014).
233. Bollmeier SG, Prosser TR. Combination of fluticasone furoate and vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2014; 48(2):250–257.
234. 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.
235. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports Commission No. A05-18. Tiotropium bromide for COPD. [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Executive-summary-of-final-report\\_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Executive-summary-of-final-report_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf).
236. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 3:CD010115.
237. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 3:CD010844.
238. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012; 25(1):40–47.
239. 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.
240. Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010; (1):CD007694.
241. Lasserson TJ, Cates CJ, Ferrara G, i in. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008; (3):CD004106.
242. EMA - CHMP. Relvar Eliпта - Summary of opinion (initial authorisation). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf).
243. EMA. EPAR summary for the public - Relvar Eliпта. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002673/WC500157636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002673/WC500157636.pdf).
244. Uchwała nr 238 Rady Ministrów z dnia 24 grudnia 2013 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Założenia Długofalowej Polityki Senioralnej w Polsce na lata 2014-2020. [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Ffisap.sejm.gov.pl%2FDownload%3Bjsessionid%3D46DFEC3C65E72CB5E37AB78AB413D50F%3Fid%3DWMP20140000118%26type%3D2&ei=yqgVU\\_nLJqiVyqPVnoGgDQ&usq=AFQjCNHdVX5oicUxaqU2hZ7OLrOqz7X-Ag&sig2=SSa0v5\\_qpL8pT1tZnmE3KQ&bvm=bv.62286460,d.bGQ&cad=rja](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Ffisap.sejm.gov.pl%2FDownload%3Bjsessionid%3D46DFEC3C65E72CB5E37AB78AB413D50F%3Fid%3DWMP20140000118%26type%3D2&ei=yqgVU_nLJqiVyqPVnoGgDQ&usq=AFQjCNHdVX5oicUxaqU2hZ7OLrOqz7X-Ag&sig2=SSa0v5_qpL8pT1tZnmE3KQ&bvm=bv.62286460,d.bGQ&cad=rja).
245. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 7:13.
246. Masoli M, Weatherall M, Holt S, i in. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2006; 28(5):960–967.
247. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 1999; 159(9):941–955.

248. 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)):

## 18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
Tabela 2.	Wyniki badania spirometrycznego u wszystkich badanych osób w badaniu Dobosz 2006 [11].....	24
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Dobosz 2006 (wariant węższy).....	24
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Dobosz 2006 (wariant szerszy).....	25
Tabela 5.	Częstość POChP wraz ze stopniem zaawansowania choroby w próbce w badaniu Maciejewski 2008 [12].....	25
Tabela 6.	Liczba osób w Polsce >40. roku życia wg GUS (stan na dzień 30 VI 2013 r.).....	26
Tabela 7.	Szacowana wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem płci.....	26
Tabela 8.	Charakterystyka próbki ze względu na wiek [14].....	26
Tabela 9.	Chorobowość w badanej próbce z podziałem na stadium [14].....	27
Tabela 10.	Dane demograficzne GUS (stan na dzień 30 VI 2013 r.).....	27
Tabela 11.	Liczba osób w Polsce z obturacją co najmniej II stopnia.....	27
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej POChP na podstawie badania Buist 2007.....	28
Tabela 13.	Porównanie liczebności populacji docelowej POChP w wariancie węższym i szerszym.....	28
Tabela 14.	Wskaźnik rozpowszechnienia POChP w Polsce w wariancie węższym i szerszym.....	28
Tabela 15.	Populacja docelowa POChP na podstawie trzech analizowanych źródeł (wariant węższy wykorzystany w dalszych obliczeniach).....	29
Tabela 16.	Klasyfikacja stopnia ograniczenia przepływu powietrza w POChP według GOLD 2013 [7].....	31
Tabela 17.	Różnicowanie POChP i astmy [5, 7].....	31
Tabela 18.	Charakterystyka stopnia nasilenia POChP według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych [5, 7].....	32
Tabela 19.	Najczęściej stosowane grupy leków w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 7].....	33
Tabela 20.	Klasyfikacja astmy uwzględniająca stopień kontroli [21].....	35
Tabela 21.	Klasyfikacja ze względu na stopień ciężkości choroby przed rozpoczęciem leczenia [22].....	36
Tabela 22.	Deklarowane występowanie astmy wśród ludności Polski w 2009 roku na podstawie danych GUS [29].....	37
Tabela 23.	Odsetek osób deklarujących astmę w Polsce oszacowany na podstawie danych GUS.....	38
Tabela 24.	Ludność Polski według płci i wieku w roku 2013 dla rozpatrywanych kategorii wiekowych.....	38
Tabela 25.	Populacja osób deklarujących astmę w Polsce.....	38
Tabela 26.	Współczynnik populacja faktyczna / deklарowana chorych na astmę [30].....	39
Tabela 27.	Oszacowana faktyczna populacja chorych na astmę w Polsce.....	39
Tabela 28.	Wyniki badania ECAP [30].....	40
Tabela 29.	Liczba ludności ze względu na miejsce zamieszkania wg GUS (stan w dniu 30 IV 2013).....	40
Tabela 30.	Oszacowana populacja Polski oraz populacja deklарująca i faktycznie cierpiąca na astmę oskrzelową – na podstawie badania Komorowski 2012 [30].....	40
Tabela 31.	Wyniki badania opisanego w publikacji Kowalski 2004 [31].....	41
Tabela 32.	Oszacowanie populacji na podstawie publikacji Kowalski 2004.....	41
Tabela 33.	Leki używane przez chorych na astmę [32].....	41
Tabela 34.	Wskaźnik rozpowszechnienia astmy w Polsce.....	42
Tabela 35.	Populacja docelowa analizy na podstawie trzech analizowanych źródeł [29–31].....	42
Tabela 36.	Leki stosowane w astmie oskrzelowej z podziałem na leki kontrolujące chorobę oraz leki doraźne [21, 24].....	46
Tabela 37.	Inhalatory stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego [37].....	48
Tabela 38.	Równoważność dawek ICS na podstawie badań empirycznych z podziałem na dawkę niską, średnią oraz wysoką [21].....	48

Tabela 39.	Równoważność dawek na podstawie obwieszczenia MZ oraz ChPL poszczególnych produktów leczniczych [38–42].....	49
Tabela 40.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP .....	50
Tabela 41.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w POChP [5, 7, 18, 47, 48].....	51
Tabela 42.	Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [5, 7, 18, 47, 48] .....	52
Tabela 43.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w astmie.....	52
Tabela 44.	Szczegółowe zestawienie wytycznych praktyki klinicznej w astmie [21, 22, 49–53].....	54
Tabela 45.	Preparaty wchodzące w skład poszczególnych grup leków na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [21, 22, 49–53] .....	55
Tabela 46.	Status rejestracyjny preparatów złożonych z grupy ICS/LABA oraz LAMA w Polsce.....	57
Tabela 47.	Status refundacyjny preparatów złożonych z grupy ICS/LABA oraz LAMA w Polsce [54, 58].....	59
Tabela 48.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie .....	61
Tabela 49.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące preparatów z grupy ICS/LABA .....	62
Tabela 50.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla Relvar Ellipta w leczeniu POChP.....	66
Tabela 51.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej.....	68
Tabela 52.	Podsumowanie dostępności dowodów naukowych w populacji z POChP.....	69
Tabela 53.	Ekwiwalentne dawki dobowe FF/VI oraz FP/SAL i BUD/FORM.....	70
Tabela 54.	Podsumowanie dostępności dowodów naukowych w populacji z astmą oskrzelową .....	71
Tabela 55.	Dawkowanie preparatów złożonych – flutykazonu propionian / salmeterol [40, 82, 83, 87–92].....	74
Tabela 56.	Dawkowanie preparatów złożonych – budesonid / formoterol [41, 80, 81, 84, 93–97] .....	75
Tabela 57.	Ekwiwalentne dawki dobowe FF/VI oraz FP/SAL i BUD/FORM.....	80
Tabela 58.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej .....	81
Tabela 59.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	87
Tabela 60.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla POChP.....	93
Tabela 61.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla POChP.....	95
Tabela 62.	Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP.....	96
Tabela 63.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP .....	97
Tabela 64.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla POChP w okresie 24 (±4) tygodnie.....	98
Tabela 65.	Potencjalne źródła heterogeniczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla POChP.....	101
Tabela 66.	Zmiana wartości FEV1 przed podaniem kolejnej dawki leku w ramieniu kontrolnym badań uwzględnionych w analizie klinicznej dla POChP .....	102
Tabela 67.	Zestawienie badań włączonych do porównania pośredniego w analizie klinicznej dla astmy .....	103
Tabela 68.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla astmy .....	106
Tabela 69.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla astmy .....	108
Tabela 70.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla astmy.....	111
Tabela 71.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla astmy.....	113
Tabela 72.	Potencjalne źródła heterogeniczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla astmy .....	114
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP (dane ciągłe) .....	115

Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z POChP.....	116
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP.....	116
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP.....	117
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP.....	117
Tabela 78.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP.....	117
Tabela 79.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP.....	119
Tabela 80.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z POChP.....	121
Tabela 81.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	122
Tabela 82.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	122
Tabela 83.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	122
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	123
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	124
Tabela 86.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	125
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z POChP obciążonej kardiologicznie.....	127
Tabela 88.	Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP.....	130
Tabela 89.	Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do jakości życia w populacji z POChP.....	130
Tabela 90.	Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP.....	132
Tabela 91.	Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz TIO (10) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z POChP.....	132
Tabela 92.	Wyniki porównania pośredniego FF/VI (92/22) z TIO (10) metodą Buchera w odniesieniu do czynności płuc w populacji z POChP.....	136
Tabela 93.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla populacji z POChP.....	137
Tabela 94.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do czynności płuc w populacji z astmą.....	138
Tabela 95.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do efektu bronchodilatoryjnego w populacji z astmą.....	139
Tabela 96.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do czasu wystąpienia efektu bronchodilatoryjnego w populacji z astmą.....	139
Tabela 97.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane ciągłe).....	140
Tabela 98.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do jakości życia w populacji z astmą (dane dychotomiczne).....	140
Tabela 99.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą (dane ciągłe).....	141
Tabela 100.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do utraty z badania z powodu braku skuteczności w populacji z astmą.....	141
Tabela 101.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do liczby niezaplanych porad lekarskich w populacji z astmą.....	141

Tabela 102. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w populacji z astmą.....	142
Tabela 103. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE w populacji z astmą.....	144
Tabela 104. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do oznak czynności życiowych w populacji z astmą.....	145
Tabela 105. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do zmiany poziomu kortyzolu w moczu w populacji z astmą.....	145
Tabela 106. Wyniki analizy klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj SAE w populacji z astmą.....	145
Tabela 107. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc i jakości życia w populacji z astmą.....	148
Tabela 108. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby w populacji z astmą.....	150
Tabela 109. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (92/22) vs PLC oraz BUD/FORM (320/18) vs PLC w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w populacji z astmą.....	154
Tabela 110. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do czynności płuc, jakości życia oraz kontroli objawów choroby w populacji z astmą.....	157
Tabela 111. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych dla porównania FF/VI (184/22) vs FP (1000) oraz FP/SAL (1000/100) vs FP (1000) w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w populacji z astmą.....	160
Tabela 112. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla populacji z astmą.....	161
Tabela 113. Wyniki badań dotyczących występowania zaostrzeń dla porównania FF/VI (92/22) vs VI (22) w populacji z POChP.....	163
Tabela 114. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia astmy dla porównania FF/VI (92/22) vs FF (92) w populacji z astmą.....	164
Tabela 115. Średnia częstość poważnych zaostrzeń w przeliczeniu na osobę na rok dla porównania FF/VI (92/22) vs FF (92) w populacji z astmą.....	164
Tabela 116. Charakterystyka badań dotyczących oceny inhalatora Ellipta przez pacjentów z astmą i POChP.....	173
Tabela 117. Ocena inhalatora Ellipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013.....	174
Tabela 118. Poprawność użycia inhalatora Ellipta w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badań Svedsater 2013b oraz Riley 2013.....	175
Tabela 119. Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Svedsater 2013a.....	176
Tabela 120. Odsetek pacjentów preferujących inhalator Ellipta względem innych inhalatorów na podstawie badania Riley 2013.....	177
Tabela 121. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania terapii z użyciem ICS/LABA i TIO.....	181
Tabela 122. Wpływ terapii FF/VI (92/22) i (184/22) na funkcje osi HPA na podstawie badania Allen 2013.....	184
Tabela 123. Bezwzględne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla FF/VI na podst. badań długookresowych (n/N (%)) oraz liczba zdarzeń związanych z terapią [n <sub>z</sub> ], o ile je raportowano.....	187
Tabela 124. Bezwzględne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla FF/VI na podst. badań długoterminowych (n/N (%)) oraz liczba przypadków związanych z terapią [n <sub>z</sub> ], o ile je raportowano.....	190
Tabela 125. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	192
Tabela 126. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	206

## 19. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat algorytmu postępowania w leczeniu astmy przewlekłej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej .....	54
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	88
Rysunek 3. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kontrolą objawów choroby u pacjentów z POChP [187, 188, 196] .....	166
Rysunek 4. Zależność pomiędzy poziomem <i>compliance</i> a kontrolą objawów choroby u pacjentów z astmą [201–204] .....	169
Rysunek 5. Inhalator Relvar Elipta .....	178

## 20. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA w Polsce w okresie 03-2013–11-2013 na podstawie aplikacji IkarPro .....	64
Wykres 2. Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem <i>compliance</i> w POChP [187, 189].....	166
Wykres 3. Zależność pomiędzy schematem dawkowania a poziomem <i>compliance</i> w astmie [190–194].....	169
Wykres 4. Ocena inhalatora Eliпта w populacji pacjentów z astmą oraz pacjentów z POChP na podstawie badania Svedsater 2013a .....	174