

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Symbicort[®] (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

[REDACTED]

Autorzy

[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 czerwca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka	25
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	25
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	30
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
5 Badania z randomizacją – opis odnalezionych dowodów klinicznych	44
6 Porównawcza ocena biodostępności (farmakokinetyki)	52
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
6.2 Badanie SD-039-0721	62

6.2.1	Opis metodyki włączonych badań	62
6.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	64
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	64
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	65
6.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	65
6.2.4	Wyniki oceny farmakokinetycznej.....	66
6.2.5	Wyniki oceny bezpieczeństwa.....	67
7	Równoważność terapeutyczna – astma (poszerzona ocena)	68
7.1	Opis metodyki włączonych badań	68
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	75
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	75
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	76
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	80
7.4	Skuteczność kliniczna.....	81
7.4.1	Zmiana w porannej wartości PEF [l/min].....	82
7.4.2	Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [l].....	82
7.4.3	Ocena pozostałych punktów końcowych skuteczności w badaniu <i>Morice 2007</i>	83
7.4.4	Ocena pozostałych punktów końcowych skuteczności w badaniu <i>Morice 2008</i>	84
7.5	Bezpieczeństwo	85
7.6	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs).....	85
7.7	Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z miejscowym działaniem kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptora β_2 -adrenergicznego	89
7.8	Zgony	92
7.9	Zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs	92
7.10	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs (SAEs)	94
7.11	Parametry laboratoryjne i życiowe	96
8	POChP – populacja docelowa	98
8.1	Opis metodyki włączonych badań	98
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	105
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	105
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	109
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	119

8.4	Skuteczność kliniczna.....	122
8.4.1	Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [%].....	123
8.4.2	Średnia zmiana FEV ₁ [l].....	124
8.4.3	Czas do początku działania leku	130
8.4.4	Odwracalność FEV ₁ , IC i FVC.....	132
8.4.5	Zmiana pojemności wdechowej (IC) po podaniu leku	135
8.4.6	Zmiana FVC po podaniu leku	137
8.4.7	Zaostrzenia POChP	138
8.4.7.1	Częstość zaostrzeń.....	138
8.4.7.2	Czas do pierwszego zaostrzenia.....	143
8.4.8	Zmiana w porannym i wieczornym PEF [l/min]	144
8.4.9	Nasilenie objawów w ocenie pacjentów – skala BCSS.....	149
8.4.10	Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SGRQ (ST George’s Respiratory Questionnaire)	160
8.4.11	Zużycie zasobów medycznych (z ang. <i>health care resource utilization</i>)	169
8.4.12	Kwestionariusz POE (z ang. <i>Perceptions of the Onset of Effect</i>)	169
8.5	Bezpieczeństwo	170
8.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	171
8.5.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	179
8.5.3	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs (SAEs)	193
8.5.4	Zgony.....	203
8.5.5	Zakończenie leczenia z powodu AEs.....	205
8.5.6	AEs związane z zapaleniem płuc.....	211
8.5.7	Zakażenia dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc (pneumonia)	217
8.5.8	Kardiologiczne AEs	225
8.5.9	Parametry laboratoryjne i oznaki życiowe.....	227
8.5.9.1	Zmiany stężenia kortyzolu w moczu	227
8.5.9.2	Zmiany parametrów EKG	228
8.5.9.3	Pozostałe parametry laboratoryjne i oznaki życiowe.....	230
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	233
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	235
11	Badania w toku	237

12	Wyniki	238
13	Dyskusja	251
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	255
15	Wnioski końcowe	257
16	Załączniki	258
16.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	258
16.1.1	Narzędzie „risk of bias”	258
16.1.2	Skala Jadad	259
16.1.3	SGRQ (ST George’s Respiratory Questionnaire)	259
16.1.4	BCSS (Breathlessness, Cough, and Sputum Scale)	260
16.1.5	TDI (Transition Dyspnea Index)	261
16.1.6	mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale	261
16.1.7	wskaźnik BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnoea, Exercise)	262
16.1.8	AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)	262
16.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	264
16.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	266
16.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	267
16.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	268
16.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	268
16.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	272
16.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	273
16.8.1	Populacja: chorzy na POChP	273
16.8.1.1	Lindberg 2007	273
16.8.1.2	SHINE	275
16.8.1.3	SUN	280
16.8.1.4	Celli 2011	285
16.8.1.5	Sharafkhaneh 2012	287
16.8.1.6	RISE	292
16.8.2	Populacja: chorzy na astmę w wieku ≥ 12 lat	297

16.8.2.1	Morice 2007.....	297
16.8.2.2	Morice 2008.....	301
16.8.3	Populacja: zdrowi dorośli ochotnicy	304
	Wkład autorów w opracowanie raportu	309
	Spis Tabel	311
	Spis Wykresów	316
	Piśmiennictwo	318

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAI	Inhalator uruchamiany wdechem (z ang. <i>Breath-Actuated Inhaler</i>)
BCSS	<i>Breathlessness, Cough and Sputum Scale</i>
bd.	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (z łac. <i>Bis In Die</i> ; ang. <i>Twice a day</i>)
BMD	Gęstość mineralna kości (z ang. <i>Bone Mineral Density</i>)
BUD	Budezonid
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DPI	Inhalator suchego proszku (z ang. <i>Dry Powder Inhaler</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ERV	Zapasowa objętość wydechowa (z ang. <i>Expiratory Reserve Volume</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEF	wymuszony przepływ wydechowy (z ang. <i>Forced Expiratory Flow</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FM	Formoterol
FRC	Czynnościowa pojemność zalegająca, równa sumie zapasowej objętości wydechowej i objętości zalegającej (z ang. <i>Functional Residual Capacity</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	Pojemność wdechowa, równa sumie objętości oddechowej i objętości zapasowej wdechowej (z ang. <i>Inspiratory Capacity</i>)
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroid</i>)
inh.	Inhalacje
IRV	Objętość zapasowa wdechowa (z ang. <i>Inspiratory Respiratory Volume</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LABA	Długodziałający β 2-agonista (z ang. <i>Long-Acting β2-Agonist</i>)

LAMA	Długodziałające leki przeciwcholinergiczne (z ang. <i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
mMRC	<i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OCS	Doustne kortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroid</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PDE4	Inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (z ang. <i>Phosphodiesterase type 4 inhibitors</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
per	Procentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (z ang. <i>pressurized Metered-Dose Inhaler</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SABA	Krótkodziałający β 2-agonista (z ang. <i>Short-Acting β2-Agonist</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAMA	Krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne (z ang. <i>Short-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)

TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TV	Objętość oddechowa (z ang. <i>Tidal Volume</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VC	Pojemność życiowa (z ang. <i>Vital Capacity</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena biodostępności, równoważności terapeutycznej oraz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny preparatu Symbicort w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu Symbicort pMDI włączano poprawnie przeprowadzone eksperymentalne badania kliniczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*) – Przewlekła obturacyjna choroba płuc** (stosowanie leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu w którymkolwiek z ramion):
 - Poszerzona ocena równoważności terapeutycznej – inne przewlekłe choroby płuc o charakterze obturacyjnym – chorzy na **astmę** w wieku od 12 lat (pod warunkiem porównania leku Symbicort pMDI w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu)
 - Poszerzona ocena biodostępności – zdrowi dorośli ochotnicy (pod warunkiem porównania leku Symbicort pMDI w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*) – Symbicort:** (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, **aerozol inhalacyjny**, zawiesina, inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (**pMDI**, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*), w skrócie **BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320/9 µg);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*) – budezonid + formoterol:** (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*), w skrócie **BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320/9 µg).

W badaniach oceniających chorych na POChP w ramach poszerzonej oceny skuteczności

klinicznej i bezpieczeństwa jako komparatory dopuszczono również:

- formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie FM (DPI lub pMDI) 4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 9 µg),
- budesonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg),
- budesonid pMDI lub DPI 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol pMDI lub DPI 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID + FM (DPI lub pMDI) 9 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg + 9 µg),
- placebo;
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcome*):
 - Ocena biodostępności – profil farmakokinetyki (PK): pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku (T_{1/2}), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max});
 - Ocena równoważności terapeutycznej na podstawie oceny parametrów spirometrycznych;
 - Ocena skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, parametry spirometryczne, ocena objawów i zaostrzeń choroby, jakość życia;
 - Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie (serious) AEs (SAEs), za-

kończenie leczenia z powodu AEs, AEs związane ze stosowanym leczeniem, zgony.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz badania opisowe, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Uwzględniano badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną).

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM.

W przypadku przeglądów systematycznych, uwzględniano publikacje oceniające BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID w populacji POChP w porównaniu do BUD/FM DPI, FM DPI, BUD pMDI, BUD pMDI + FM DPI, placebo lub w populacji z astmą – porównanie tylko z BUD/FM DPI. Uwzględniono publikacje z ostatnich 10 lat (do 2008 roku)

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych eksperymentalnych badań klinicznych. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne: *Nannini 2013* i *Nannini 2013a*. Pierwszy przedstawiał porównanie skojarzenia kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z placebo, a drugi z wziewnymi kortykosteroidami wchodzącymi w skład tego skojarzenia. Wyniki opracowań wskazują, że produkt Symbicort pMDI w porównaniu zarówno do placebo, jak i budezonidu charakteryzuje się m.in. istotną poprawą jakości życia wg SGRQ, znamiennej redukcją zużycia leków ratunkowych, istotną poprawą FEV1 przed podaniem dawki, jak i godzinę od jej podania czy znamienym polepszeniem porannego i wieczornego PEF. W przeglądach wskazano na istotnie większe ryzyko wystąpienia AEs ogółem, kandydozy jamy ustnej i chrypki względem placebo oraz zapalenia błony śluzowej nosa i gardła wobec budezonidu. Nie odnaleziono przeglądów porównujących skojarzenie budezonidu i formoterolu podwanych za pomocą inhalatora pMDI z tym samym skojarzeniem zawartym w inhalatorze DPI. Odnalezione opracowania potwierdziły poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną leku Symbicort pMDI (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID) z BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Obydwa leki zawierają te same substancje czynne (budezonid i formoterol), ale różnią się postacią podawanego leku – produkt Symbicort to aerozol inhalacyjny, zawiesina, która podawana jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką

(pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*), natomiast komparator to proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*). W związku z tym, że oceniane preparaty różnią się tylko formulacją podawanej substancji oczekuje się ich podobnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Wytyczne EMA podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (EMA 2009).

Nie odnaleziono publikacji przedstawiających porównawczą ocenę biodostępności preparatu Symbicort w populacji docelowej z POChP, w analizie klinicznej kryteria rozszerzono więc o populację zdrowych dorosłych ochotników, w której odnaleziono dwa badania RCT typu *single-dose*.

W związku z brakiem badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych (POChP), rozszerzono analizę do populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym – odnaleziono dwa badania RCT porównujące Symbicort z Symbicort Turbuhaler w zalecanym dawkowaniu u chorych na astmę w wieku ≥ 12 lat. Natomiast w docelowej populacji chorych na POChP odnaleziono 5 badań RCT oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku Symbicort w porównaniu do monoterapii formoterolem DPI (FM DPI 4,5 µg × 2 inh. BID), monoterapii budezonidem pMDI (BUD pMDI 160 µg × 2 inh. BID) lub skojarzeniem tych dwóch leków, ale podawanych w oddzielnych

inhalatorach (BUD pMDI + FM DPI), a także wobec placebo.

Porównawcza ocena biodostępności (farmakokinetyki)

Badania farmakokinetyczne prowadzone wśród zdrowych osób wskazywały na brak różnic w biodostępności budesonidu oraz formoterolu administrowanych w postaci aerozolu, przy pomocy inhalatora typu pMDI, oraz tymi samymi lekami administrowanych przy pomocy inhalatora proszkowego DPI.



Profil bezpieczeństwa oceniony w badaniach farmakokinetycznych był dobry i nie stwierdzono znamienych statystycznie i klinicznie istotnych różnic między rozpatrywanymi interwencjami, z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi charakterystycznymi dla glikokor-

tykosteroidów oraz długodziałających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Równoważność terapeutyczna – astma (poszerzona ocena)

Włączono 2 próby RCT porównujące produkt Symbicort pMDI (BUD/FM pMDI) z produktem Symbicort Turbuhaler DPI (BUD/FM DPI), obydwa w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje BID, u chorych na astmę oskrzelową w wieku ≥ 12 lat – badania *Morice 2007* i *Morice 2008*. Były to dobrej jakości duże, wieloośrodkowe próby kliniczne prowadzone w schemacie grup równoległych. Badania różniły się okresem obserwacji (odpowiednio 3 i 12 miesięcy). W badaniu *Morice 2007* przez cały okres utrzymywano podwójne zaślepienie, przy pomocy podwójnego maskowania stosowanych interwencji (*double-blind, double-dummy*). Natomiast w *Morice 2008* pacjenci mieli informacje o otrzymywanej interwencji, a zaślepienie utrzymywano jedynie wobec badaczy. Astra-Zeneca była sponsorem obydwu z nich.

Skuteczność kliniczna BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI

W populacji pacjentów z astmą (poszerzona ocena) budesonid/formoterol pMDI w porównaniu do tego samego skojarzenia leków podawanego z użyciem inhalatora DPI charakteryzował się:

- równoważnością terapeutyczną obu inhalatorów ocenioną na podstawie poprawy porannego PEF, zarówno dla populacji ITT: MD = -2,8 l/min (95% CI: -10,4; 4,9), $p = 0,48$, jak i PP: MD = -4,9 l/min. (95% CI: -12,8; 3,0) l/min, $p = 0,22$ (95% CI mieścił się w założonym zakresie; próba *Morice 2007*);

- podobnym wpływem na wzrost FEV₁ w okresie 12 tygodni (*Morice 2007*) oraz w ocenie długookresowej po 52 tygodniach (*Morice 2008*), gdzie zmiana FEV₁ wyniosła 0,271 l (pMDI) vs 0,290 l (DPI), p = 0,58;
- brakiem istotnych różnic w okresie 12 tygodni w ocenie poprawy wieczornego PEF (24,3 vs 25,1 l/min), zmniejszenia zużycia leków ratunkowych (-0,94 vs -0,92 inh./24 h), zwiększenia odsetka dni bez użycia leków ratunkowych (30,8% vs 31,1%), zmniejszenia punktacji oceniającej objawy astmy (-0,70 vs -0,84), zmniejszenia odsetka nocy z przebudzeniami (-16,5% vs -15,5%) i poprawy jakości życia wyrażonej jako zmiana punktacji skali AQLQ (0,65 vs 0,76) oraz zbliżonymi wartościami odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą w jakości życia AQLQ (52% vs 56%), przy czym stwierdzono niewielkie, ale istotne różnice w tym okresie obserwacji w zwiększeniu odsetka dni bez objawów choroby (28,0% vs 34,2%) oraz dni z kontrolą astmy (26,5% vs 33,1%) (dla obu p < 0,05; *Morice 2007*);
- brakiem znamienych różnic w obserwacji długookresowej (52 tygodnie) w czasie do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy oraz w częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta (p = 0,14), a także brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy (RR = 0,84 [95% CI: 0,55; 1,30]), konieczności zastosowania doustnych steroidów (RR = 0,94 [95% CI: 0,56; 1,58]), hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (RR = 0,51 [95% CI: 0,13; 2,02]), a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie (RR = 0,62 [95% CI: 0,26; 1,48]) (*Morice 2008*).

Bezpieczeństwo BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI

W badaniach *Morice 2007* i *Morice 2007* nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach chorych z ≥ 1 AEs, jak również odsetkach chorych z AEs związanych z ICS i β_2 -mimetykami, odsetkach chorych z ciężkimi AEs (SAEs) oraz związanych z parametrami laboratoryjnymi i oznakami żywymi. W żadnym badaniu nie wystąpiły zgony. Z powodu AEs badanie przeżyło około 3 razy więcej chorych leczonych BUD/FM pMDI niż leczonych BUD/FM DPI: **RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20); p = 0,0203; NNH = 42 (95% CI: 24; 167)**. Należy zaznaczyć, że były to przypadki rzadkie (3-5%), ocena dotyczyła jednostki chorobowej o innej specyfice tolerancji na leki wziewne, a porównywalne bezpieczeństwo wykazano w docelowej populacji chorych na POChP. Najczęściej występującymi AEs były zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy, które odnotowano u 8%-16% chorych (*Morice 2008*), między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

POChP – populacja docelowa

Włączono 5 prób RCT oceniających produkt Symbicort (BUD/FM pMDI) w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje. 4 badania były dobrymi jakościowo, poprawnie zaprojektowanymi, dużymi, międzynarodowymi wieloośrodkowymi próbami klinicznymi prowadzonymi w schemacie grup równoległych, z zachowaniem podwójnego zaślepienia i podwójnym maskowaniem stosowanej interwencji (*double-blind, double-dummy*): *SHINE* (*Tashkin 2008*, NCT00206154), *SUN* (*Rennard 2009*, NCT00206167), *Celli 2011* (dodatkowa analiza do *SUN* i *SHINE*), *Sharaf-*

khaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003), *RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)*. Piąta włączona próba – *Lindberg 2007* (D5899C00748) – była badaniem typu *single-dose* prowadzonym w układzie grup naprzemiennych (*crossover*), w którym Symbicort porównywano z placebo. W badaniach z grupami równoległymi Symbicort porównywano z:

- BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID) + FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID), skojarzenie leków podawanych w dwóch oddzielnych inhalatorach – grupa obecna tylko w badaniu *SHINE*,
- BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID) – grupa obecna tylko w badaniu *SHINE*,
- FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID) – grupa obecna we wszystkich badaniach,
- Placebo – grupa obecna w badaniach *SHINE* i *SUN*.

Włączono również badanie *Celli 2011* będące analizą *post-hoc* do badań *SHINE* i *SUN*, w której oceniano dodatkowe efekty spirometryczne. Wszystkie badania finansowane były przez firmę AstraZeneca.

Próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w docelowej populacji chorych na POChP potwierdziły podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Symbicort pMDI w porównaniu do budezonidu i formoterolu stosowanych w oddzielnych inhalatorach, a także jego wyższość na monoterapiami substancjami składowymi oraz placebo.

Skuteczność kliniczna

BUD/FM pMDI vs BUD pMDI + FM DPI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [I]: MD = 0,01 (95% CI: 0,02; 0,05), NS (wynik badania *SHINE*),

- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: MD = 0,01 (95% CI: -0,02; 0,05), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: MD = 0,05 (95% CI: -0,05; 0,15), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: MD = 0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: MD = 0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: MD = 0,19 (95% CI: -0,05; 0,43), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: MD = 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12), NS, (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: MD = -2,26 p.p. (95% CI: -7,07; 2,55), NS (wynik badania *SHINE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: MD = - SD: 0,04 (95% CI: -0,43; 0,35), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = -0,49 p.p. (95% CI: -5,78; 4,80), NS (wynik badania *SHINE*)
- Całkowity wynik SGRQ: MD = 0,09 (95% CI: -1,98; 2,15), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej objawy: MD = -0,86 (95% CI: -3,84; 2,12), NS (wynik badania *SHINE*),

- Wynik domeny oceniającej aktywność: MD = -0,87 (95% CI: -3,30; 1,56), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: MD = 1,02 (95% CI: -1,28; 3,32), NS (wynik badania *SHINE*).

BUD/FM pMDI vs BUD pMDI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [I]: MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), $p \leq 0,001$ (wynik badania *SHINE*),
- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), $p \leq 0,001$ (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: MD = -0,12 (95% CI: -0,22, -0,03), $p < 0,05$ (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: MD = -0,01 (95% CI: -0,10; 0,09), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: MD = -0,02 (95% CI: -0,11; 0,08), NS (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: MD = -0,14 (95% CI: -0,39; 0,10), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: MD = -0,08 (95% CI: -0,17; 0,01), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [nocę z oceną jakości snu 0]: MD = 3,48 p.p. (95% CI: -1,35; 8,31), NS (wynik badania *SHINE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: MD = -0,76 (95% CI: -1,16; -0,36), $p \leq 0,001$ (wynik badania *SHINE*),

- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = -0,49 p.p. (95% CI: -5,78; 4,80), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = 10,09 p.p. (95% CI: 4,75; 15,43), $p \leq 0,001$ (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik SGRQ: MD = -2,42 (95% CI: -4,52; -0,31), $p < 0,05$ (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej objawy: MD = -3,14 (95% CI: -6,18; -0,11), $p < 0,05$ (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej aktywność: MD = -3,43 (95% CI: -5,89; -0,97), $p < 0,01$ (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: MD = -1,72 (95% CI: -4,05; 0,61), NS (wynik badania *SHINE*).

BUD/FM pMDI vs FM DPI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [I]: MD = 0,030 (95% CI: 0,029; 0,031), $p < 0,0001$ (wynik metaanalizy badań *SHINE*, *Sharafkhaneh 2012*, *RISE*),
- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: MD = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,07), $p = 0,039$ (wynik badania *SHINE*),
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: MD = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,13), $p = 0,0006$ (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [I]: MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), $p = 0,0085$ (wynik badania *SUN*),

- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,15), p = 0,0002** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), p = 0,008** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 7,81 (95% CI: 3,10; 12,52), p = 0,0011** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 6,85 (95% CI: 2,52; 11,19), p = 0,0019** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: **MD = -0,10 (95% CI: -0,11; -0,09), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: **MD = -0,01 (95% CI: -0,02; 0,00), p = 0,0032** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: **MD = 0,02 (95% CI: 0,01; 0,03), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: **MD = -0,10 (95% CI: -0,12; -0,08), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: **MD = -0,08 (95% CI: -0,09; -0,07), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: **MD = 3,39 (95% CI: 3,08; 3,70), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Odsetek nocy z przebudzeniami związanymi z POChP [%]: **MD = -0,028 (95% CI: -0,048; -0,009), p = 0,0048** (wynik badania *RISE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: MD = -0,44 (95% CI: -0,99; 0,11), p = 0,1138 (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = 3,57 (95% CI: -1,56; 8,70), p = 0,1730 (wynik metaanalizy badań *SHINE, Sharafkhaneh 2012*),
- Całkowity wynik SGRQ: **MD = -1,31 (95% CI: -1,47; -1,14), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
- Odsetek chorych z poprawą/pogorszeniem jakości życia na podstawie SGRQ (wynik badania *RISE*):
- Poprawa: RR = 1,19 (95% CI: 1,02; 1,39), p = 0,0237, NNT = 16 (95% CI: 9; 115),
- Brak zmian: RR = 1,07 (95% CI: 0,90; 1,26), p = 0,4434,
- Pogorszenie: RR = 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91), p = 0,0022, NNT = 12 (95% CI: 8; 33),
- Wynik domeny oceniającej objawy: **MD = -2,71 (95% CI: -2,93; -2,48), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik domeny oceniającej aktywność: **MD = -1,20 (95% CI: -1,39; -1,01), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),

- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: **MD = -1,10 (95% CI: -1,30; -0,91), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
 - Liczba chorych z ≥ 1 zaostrzeniem POChP, n (%): **RR = 0,93 (95% CI: 0,79; 1,08), p = 0,3405** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*),
 - Liczba zaostrzeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji) na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,73 (95% CI: 0,66; 0,81), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
 - Liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,652 (95% CI: 0,533; 0,797), p < 0,001** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*),
 - Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,732 (95% CI: 0,522; 1,026); p = 0,070** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*)
- BUD/FM pMDI vs PBO:**
- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [I]: **MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*)
 - Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: **MD = 0,17 (95% CI: 0,14; 0,20), p < 0,001** (wynik badania *SHINE*)
 - Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,17 (95% CI: 0,12; 0,22), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
 - Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,26), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
 - Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,18), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
 - Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,14 (95% CI: 0,07; 0,21), p = 0,0001** (wynik badania *SUN*)
 - Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 18,85 (95% CI: 15,41; 22,29), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 15,74 (95% CI: 12,25; 19,23), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: **MD = -0,19 (95% CI: -0,25; -0,13), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: **MD = -0,12 (95% CI: -0,19; -0,06), p = 0,0002** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: **MD = -0,08 (95% CI: -0,14; -0,02), p = 0,0127** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: **MD = -0,42 (95% CI: -0,58; -0,25), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Wynik oceny jakości snu [0–4]: **MD = -0,16 (95% CI: -0,22; -0,10), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
 - Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: **MD = 6,98 (95% CI: 3,86;**

10,10), $p < 0,0001$ (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)

- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: **MD = -1,04 (95% CI: -1,30; -0,79), $p < 0,0001$** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: **MD = 9,10 p.p. (95% CI: 3,84; 14,36), $p \leq 0,001$** (wynik badania *SHINE*)
- Całkowity wynik SGRQ: **MD = -2,70 (95% CI: -4,04; -1,36), $p = 0,0001$** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej objawy: **MD = -5,26 (95% CI: -7,22; -3,31), $p < 0,0001$** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej aktywność: **MD = -2,27 (95% CI: -3,83; -0,70), $p = 0,0045$** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: **MD = -2,10 (95% CI: -3,64; -0,55), $p = 0,0078$** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*).

Podsumowanie wyników badania *Lindberg 2007*

W badaniu *Lindberg 2007* oceniano BUD/FM pMDI vs PBO po podaniu pojedynczej dawki (*single-dose study*) w schemacie naprzemiannym (*crossover*), a obserwacja dla każdego z leków wynosiła 1 dzień. W badaniu tym:

- BUD/FM pMDI vs PBO istotnie bardziej poprawiał FEV1 mierzone zarówno w 5 minucie po podaniu leku (pierwszorzędowy punkt końcowy), w 3 minucie jak i 180 minut po podaniu leku; **$p < 0,0001$** ;
- maksymalna zmiana FEV1 po podaniu leku i średnia zmiana FEV1 w czasie 180 minut po podaniu leku była istotnie statystycznie więk-

sza w grupie BUD/FM pMDI vs PBO; **$p < 0,0001$** ;

- odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej procentowej zmianie IC po podaniu leku w grupach BUD/FM pMDI vs PBO: 114% vs 103%; **$p < 0,0001$** oraz maksymalnej zmianie IC po podaniu leku w grupach BUD/FM pMDI vs PBO: 128% vs 113%; **$p < 0,0001$** .

W tej próbie przeprowadzono również ocenę postrzegania początku działania leku za pomocą kwestionariusza POE (z ang. *Perceptions of the Onset of Effect*) wypełnianego samodzielnie przez pacjentów, która wykazała istotne statystycznie różnice w ocenie działania leku na korzyść BUD/FM pMDI vs PBO (84% vs 61% chorych odpowiedziało, że lek działa; **$p < 0,001$**) oraz w ocenie mediany czasu do wystąpienia początku działania leku (5 min vs 20 min; **MD = -10 (95% CI: -75,0; -3,5); $p < 0,001$**).

Ocena bezpieczeństwa w próbie *Lindberg 2007* przedstawiona została ogółem dla wszystkich chorych, bez wyróżniania wyników dla poszczególnych leków – nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich (*serious*) AEs; leczenie było dobrze tolerowane, a zaobserwowane AEs (24 zdarzenia) były zgodne z oczekiwanymi, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żadne nie było związane ze stosowanym leczeniem.

Podsumowanie wyników z publikacji *Celli 2011*

W publikacji *Celli 2011* opisano wyniki dodatkowej analizy do badań *SUN* i *SHINE*. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy nie prowadzili oszacowania statystycznego, jedynie statystykę opisową. W przypadku niektórych punktów końcowych autorzy publikacji przedstawiali wyniki również w podgrupach chorych wyróż-

nionych ze względu na ciężkość choroby. Istotne statystycznie różnice uzyskano dla:

- populacji ogólnej badań *SUN* i *SHINE*:
 - w ocenie czasu do początku działania leku w momencie randomizacji w badaniu *SHINE* mediana przewidywanego czasu do początku działania leku istotnie statystycznie krótsza wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI vs BUD pMDI oraz BUD/FM pMDI vs PBO ($p < 0,001$), natomiast w próbie *SUN* istotne statystycznie różnice odnotowano BUD/FM pMDI vs PBO ($p < 0,001$);
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę FEV1 o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność FEV1) wśród pacjentów przyjmujących BUD/FM pMDI vs PBO: 66,7% vs 1,85%, **RR = 3,60 (95% CI: 2,70; 4,81); NNT=3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** ;
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę IC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 1 godziny po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność IC) dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 54,8% vs 28,0%, **RR = 1,96 (95% CI: 1,52; 2,52); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$** ;
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę FVC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w godzinie po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność FVC) dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 58,6% vs 15,5%; **RR = 3,80 (95% CI: 2,76; 5,23); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** .
- chorych z umiarkowaną POChP:
 - w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI: 72,3% vs 43,1%; **RR = 1,68 (95% CI: 1,17; 2,41); NNT = 4 (95% CI: 3; 10); $p = 0,0050$** oraz BUD/FM pMDI vs PBO: 72,3% vs 26,3%; **RR = 2,75 (95% CI: 1,72; 4,39); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); $p < 0,0001$** ;
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących zdefiniowaną odwracalność FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI, 77,6% vs 54,9%, **RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89); NNT = 5 (95% CI: 3; 22); $p = 0,0199$** oraz BUD/FM pMDI vs PBO: 77,6% vs 22,8%; **RR = 3,40 (95% CI: 2,06; 5,61); NNT = 2 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** ;
- chorych z ciężką POChP:
 - w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 60,9% vs 13,9%; **RR = 4,37 (95% CI: 2,74; 6,96); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** ;
 - w odwracalności IC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 55,2% vs 26,1%; **RR = 2,11 (95% CI: 1,47; 3,03); NNT = 4 (95% CI: 3; 7); $p < 0,0001$** ;
 - w odwracalności FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 57,3% vs 15,9%; **RR = 3,61 (95% CI: 2,34; 5,56); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); $p < 0,0001$** ;
- chorych z bardzo ciężką POChP:
 - w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 72,9% vs 20,8%; **RR = 3,50 (95% CI: 1,97; 6,20); NNT = 2 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** ;
 - w odwracalności IC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 60,0% vs 31,1%;

RR = 1,93 (95% CI: 1,18; 3,15); NNT = 4 (95% CI: 3; 11); p = 0,0086;

- o w odwracalności FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 45,9% vs 6,1%; **RR = 7,50 (95% CI: 2,42; 23,20); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); p = 0,0005.**

W publikacji *Celli 2011* podano, że średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana IC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela była wyższa wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI niż pacjentów z grup FM DPI lub PBO (odpowiednio 230 ml vs 180 ml vs 50 ml oraz 320 ml vs 250 ml vs 100 ml). Średnia zmiana FEV1 oraz IC utrzymywała się na zbliżonym poziomie w podgrupach chorych o różnej ciężkości choroby i była wyższa od odnotowywanej w analogicznych podgrupach otrzymujących FM DPI (odpowiednio w zakresie 340-210 ml vs 110-200 ml vs 20-90 ml dla FEV1 oraz 290-330 ml vs 110-290 ml vs 80-130 ml dla IC). W każdej z grup leczenia odnotowano zwiększenie średniej wartości FVC 1h po podaniu leku. Uzyskane zmiany były liczbowo większe w grupie BUD/FM pMDI niż w grupie FM DPI oraz placebo. U chorych leczonych BUD/FM pMDI największą poprawę obserwowano w podgrupie pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (średnia zmiana 450 ml), w populacji ogólnej zmiana ta wyniosła 400 ml, 350 ml w grupie FM DPI i 100 ml w placebo.

Bezpieczeństwo

BUD/FM pMDI vs komparatory:

Zdarzenia niepożądane ogółem we wszystkich schematach leczenia (z wyjątkiem PBO) występowały z podobną częstością.

Profil raportowanych AEs w ocenianych próbach był zgodny z oczekiwanym na podstawie

profilu bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów i β 2-mimetyków. Spośród nich, jak i w wyodrębnionej grupie TRAEs, istotne różnice odnotowano wyłącznie w porównaniu BUD/FM pMDI vs FM DPI, co prawdopodobnie wynika z faktu, że większość zdarzeń związanych z leczeniem w ocenianych badaniach dotyczyła tych związanych z glikokortykosteroidami, które nie były obecne we wspomnianych grupach kontrolnych. Były to (BUD/FM pMDI vs FM DPI):

- zaostrenie POChP: **RR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,92), p = 0,0041, NNT = 29 (95% CI: 17; 89)** (wynik metaanalizy badań *SUN, Sharafkhaneh 2012; RISE*);
- skurcze mięśni: **RR = 4,01 (95% CI: 1,35; 11,90), p = 0,0124, NNH = 42 (95% CI: 24; 147)** (*SUN*);
- chrypka: **RR = 16,03 (95% CI: 2,13; 120,43), p = 0,0070, NNH = 33 (95% CI: 22; 70)** (wynik badania *SUN*);
- nadciśnienie tętnicze: **RR = 2,31 (95% CI: 1,07; 4,98); p = 0,0327, NNH = 35 (95% CI: 18; 296)** (*Sharafkhaneh 2012*).

Zarówno SAEs ogółem, jak i poszczególne SAEs oraz zgony występowały z niewielką częstością w analizowanych grupach, bez różnic istotnych statystycznie.

Ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs było istotnie mniejsze w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI: **RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90); p = 0,0039, NNT = 39 (95% CI: 24; 118)** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*), głównie z powodu zaostreń POChP. Porównania z pozostałymi grupami nie wykazały istotnych różnic.

Odnotowano znamiennie większe ryzyko wystąpienia AEs związanych z zakażeniem dróg

oddechowych innym niż zapalenie płuc po zastosowaniu BUD/FM pMDI w porównaniu do PBO: **RR = 1,53 (95% CI: 1,04; 2,25), p = 0,0297** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*).

Kardiologiczne AEs występowały stosunkowo rzadko, odnotowano istotną różnicę ich częstości dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI: **RR = 1,77 (95% CI: 1,14; 2,75), p = 0,0114; NNH = 19 (95% CI: 11; 77)** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*).

W porównaniu z FM DPI, różnice dotyczące zmniejszenia stężenia kortyzolu w moczu w grupie BUD/FM pMDI były istotne statystycznie ($p \leq 0,001$), podobnie jak różnice wobec placebo ($p \leq 0,023$) (wynik badania *SUN*). Odnotowano istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia SBP ≥ 160 mmHg w przypadku zastosowania BUD/F pMDI w porównaniu do FM DPI: **RR = 1,99 (95% CI: 1,04; 3,82), p = 0,0376, NNH = 31 (95% CI: 16; 369)**, a także wystąpienia tego zdarzenia lub zmiany w SBP o ≥ 30 mmHg: **RR = 1,47 (95% CI: 1,03; 2,10), p = 0,0328, NNH = 19 (95% CI: 10; 202)** (*Sharafkhaneh 2012*).

Wnioski końcowe

Skojarzenie budesonidu z formoterolem w pojedynczym inhalatorze jest interwencją powszechnie rekomendowaną w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, o udowodnionej skuteczności klinicznej i znanym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Obecnie w ramach listy leków refundowanych dostępne są wyłącznie produkty lecznicze zawierające obie te substancje czynne w formie inhalatora suchego proszku DPI, które wymagają od chorego jak najmocniejszego i jak najbardziej gwałtownego wdechu. Produktu leczniczy Symbi-

cort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI) nie wymaga takiego wysiłku oddechowego, dlatego może być stosowany u pacjentów z zaawansowanym upośledzeniem czynności płuc i ograniczoną siłą wdechu.

Podstawą oceny nowych formułacji obecnie stosowanych leków wziewnych jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej. Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o podobnej biodostępności (profilu farmakokinetyki), bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Symbicort pMDI w odniesieniu do komparatorów – budesonidu i formoterolu DPI, zarówno w postaci jednego, jak i oddzielnych inhalatorów. Także próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w docelowej populacji chorych na POChP potwierdziły podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Symbicort pMDI w porównaniu do skojarzenia budesonidu i formoterolu stosowanych w oddzielnych inhalatorach, a także jego wyższość na monoterapiami substancjami składowymi oraz placebo. W związku z powyższym zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych również skojarzenia budesonidu i formoterolu podawanego w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką, co stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych na POChP.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena biodostępności, równoważności terapeutycznej oraz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 12.06.2018 r.):

- American Thoracic Society,
- European Respiratory Society,
- Allergy & Clinical Immunology Associates,
- International Society for Aerosols in Medicine.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	Search budesonide[all]
2	Search formoterol[all]
3	Search pMDI[all] OR "pressurized metered-dose"[all]
4	Search (#1 AND #2 AND #3)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'budesonide' AND [embase]/lim
2	'formoterol' AND [embase]/lim
3	(pmdi OR 'pressurized metered-dose') AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	budesonide in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	formoterol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	pMDI or "pressurized metered-dose" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#1 and #2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 27 czerwca 2018 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Symbicort APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła obturacyjna choroba płuc (stosowanie leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu w którymkolwiek z ramion) • Poszerzona ocena równoważności terapeutycznej – inne przewlekłe choroby płuc o charakterze obturacyjnym – chorzy na astmę w wieku od 12 lat (pod warunkiem porównania leku 	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci poniżej 12 roku życia chore na astmę • Zdrowe dzieci

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poszerzona ocena biodostępności – zdrowi dorośli ochotnicy (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu) 	
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Symbicort: (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, aerozol inhalacyjny, zawiesina, inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>), w skrócie BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320/9 µg) • budezonid + formoterol: (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. <i>dry powder inhaler</i>), w skrócie BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320/9 µg) • W badaniach oceniających chorych na POChP w ramach poszerzonej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa jako komparatory dopuszczono również: <ul style="list-style-type: none"> • formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie FM (DPI lub pMDI) 4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 9 µg), • budezonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg), • budezonid pMDI lub DPI 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol pMDI lub DPI 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID + FM (DPI lub pMDI) 9 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg + 9 µg), • placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI w innym dawkowaniu; w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę (dwukrotność) pod warunkiem zachowania odpowiedniego stosunku BUD do FM (160/4,5 µg) • BUD/FM DPI w innym dawkowaniu; w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę pod warunkiem zachowania odpowiedniego stosunku BUD do FM (160/4,5 µg) i równoważności porównywanych dawek • W ocenie farmakokinetyki dopuszczono porównanie z jednoczesnym zastosowaniem BUD i FM w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem oceny dawek równoważnych i zachowania stosunku BUD do FM)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena biodostępności – profil farmakokinetyki (PK): pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}) • Ocena równoważności terapeutycznej na podstawie oceny parametrów spirometrycznych • Ocena skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, parametry spirometryczne, ocena objawów i zaostrzeń choroby, jakość życia • Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie (<i>serious</i>) AEs (SAEs), zakończenie leczenia z powodu AEs, AEs związane ze stoso- 	<ul style="list-style-type: none"> • w poszerzonej ocenie równoważności terapeutycznej w przypadku chorych na astmę dopuszczano ocenę charakterystycznych punktów końcowych dla tej jednostki chorobowej (np. specyficznych skal)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wanym leczeniem, zgony	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną) • Przeglądy systematyczne: ocena BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID <ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji POChP w porównaniu do BUD/FM DPI, FM DPI, BUD pMDI, BUD pMDI + FM DPI, placebo ▪ w populacji z astmą – porównanie tylko z BUD/FM DPI • Publikacje z ostatnich 10 lat (do 2008 roku) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków • Przeglądy systematyczne oraz punkty końcowe, w których podano wyniki łącznie dla różnych grup i dawek skojarzeń BUD/FM lub w których nie udało się określić jakiej grupy interwencji z poszczególnych badań dotyczą • Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań. Włączano tylko przeglądy systematyczne z ostatnich 10 lat (do 2008 roku).

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Symbicort, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono oce-

nę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku Symbicort pMDI zidentyfikowano 523 rekordy – 71 w Pubmed, 227 w Embase i 225 w Cochrane. Do analizy opracowań wtórnych w pełnym tekście włączono 27 publikacji. W ramach analizy poszukiwano opracowań przedstawiających ocenę budezonidu i formoterolu podawanego jako skojarzenie w formie aerozolu inhalacyjnego za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzalną dawką (pMDI). Przyjęto przy tym, że uwzględnione zostaną rekordy opublikowane do 10 lat wstecz, a więc najpóźniej w 2008 roku. W populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc poszukiwano przeglądów, w których uwzględniono badania porównujące tę interwencję z budezonidem i formoterolem podawanym jako skojarzenie w formie proszku inhalacyjnego za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI), formoterolu DPI, budezonidu pMDI, jednoczesnego podawania formoterolu DPI i budezonidu pMDI lub placebo, a w przypadku populacji chorych z astmą tylko przeglądów, gdzie opisano próby, w których komparatorem było skojarzenie budezonidu i formoterolu w inhalatorze typu DPI. Ponadto poszukiwano informacji na temat biodostępności. Opisano wyłącznie te przeglądy, gdzie przedstawiono wyniki osobno dla dawki BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID – przeglądy oraz punkty końcowe, w których podano wyniki łącznie dla różnych grup i dawek skojarzeń BUD/FM lub w których nie dało się określić jakiej grupy interwencji z poszczególnych badań dotyczą, nie zostały przedstawione w niniejszej analizie. Nie włączano również tych przeglądów, gdzie podano, że przeszukiwano medyczne bazy danych, bez szczegółowego opisu strategii i ram czasowych wyszukiwania. Ostatecznie do opisu włączono 2 przeglądy systematyczne dotyczące tylko populacji osób z POChP: *Nannini 2013* i *Nannini 2013a*.

Opracowanie *Nannini 2013* przedstawia porównanie skojarzenia kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z placebo, natomiast przegląd *Nannini 2013a* z wziewnymi kortykosteroidami wchodzącymi w skład tego skojarzenia. Obie analizy uwzględniały badania przeprowadzane na pacjentach z POChP.

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że w odniesieniu do placebo lek Symbicort pMDI charakteryzował się przede wszystkim (szczegółowo przedstawiono jedynie wyniki metaanaliz wyników prób *SUN* i *SHINE*):

- istotną poprawą jakości życia wg SGRQ (dane z prób *SUN* i *SHINE*);
- zmienną redukcją: zużycia leków ratunkowych (*SUN* i *SHINE*) i ryzyka przerwania terapii (*SUN* i *SHINE*);

- znamienne poprawą w ocenie: objawów wg BCSS (MD = -0,43 [95% CI: -0,59; -0,26] pkt.) oraz porannego i wieczornego PEF (odpowiednio MD = 19,12 [95% CI: 15,69; 22,55] l/min i MD = 16,09 [95% CI: 12,61; 19,57] l/min),
- znamienne poprawą średniego 12-godzinowego FEV₁ (*SUN*) oraz FEV₁ przed podaniem leku, a także godzinę i 12 godzin od jego podania (*SHINE*);
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia: AEs ogółem (OR = 1,42 [95% CI: 1,16; 1,74]), kandydozy jamy ustnej (OR = 3,45 [95% CI: 1,88; 6,34]) i chrypki (OR = 4,07 [95% CI: 1,52; 10,90]).

Z kolei wyniki opracowania *Nannini 2013a* wskazują, że u chorych z POChP stosujących lek Symbicort pMDI w porównaniu do pacjentów leczonych tylko budezonidem stwierdzono (na podstawie próby *SHINE*):

- istotną poprawą jakości życia na podstawie SGRQ,
- znamienne zwiększenie FEV₁ przed podaniem dawki, jak i godzinę od podania dawki,
- istotną poprawę w ocenie porannego i wieczornego PEF,
- znamienne redukcję zużycia leków ratunkowych oraz punktacji oceniającej duszności,
- istotnie większe ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych, zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędów publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały wzięte uwzględnione w ocenie przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.

Nannini 2013	Nannini 2013a
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przeszukano następujące bazy danych: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINAHL, AMED i PsycINFO; dodatkowo: czasopisma naukowe na temat układu oddechowego oraz doniesienia konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z autorami oraz rejestr GlaxoSmithKline i AstraZeneca; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji językowych.	Przeszukano następujące bazy danych: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINAHL, AMED i PsycINFO; dodatkowo: czasopisma naukowe na temat układu oddechowego oraz doniesienia konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z autorami oraz rejestr GlaxoSmithKline i AstraZeneca; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji językowych.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2 . Stosowano następującą ocenę heterogeniczności: 0-40% - może nie być ważna 30-60% - heterogeniczność umiarkowana 50-90% - znacząca (<i>substantial</i>) heterogeniczność 75-100% - poważna (<i>considerable</i>) heterogeniczność Oprócz tego wykonywano także test χ^2 (model random, gdy $p < 0,10$), ale preferowana była ocena heterogeniczności za pomocą testu I^2 .	W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2 – model efektów losowych (z ang. <i>random effect model</i>) wykorzystywano wtedy, gdy $I^2 > 20\%$. Stosowano także następującą ocenę heterogeniczności: 0-40% - może nie być ważna 30-60% - heterogeniczność umiarkowana 50-90% - znacząca (<i>substantial</i>) heterogeniczność 75-100% - poważna (<i>considerable</i>) heterogeniczność Oprócz tego wykonywano także test χ^2 (model random, gdy $p < 0,10$), ale preferowana była ocena heterogeniczności za pomocą testu I^2 .
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:	
<u>dla badań RCT</u>	
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,	
<u>dla badań bez randomizacji</u>	
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby	
[pyt. 9]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Oceniono RoB związane z: randomizacją zaślepieniem procesu przydzielania do grup zaślepieniem niekompletnością danych selektywnością raportowanych wyników	Oceniono RoB związane z: randomizacją zaślepieniem procesu przydzielania do grup zaślepieniem niekompletnością danych selektywnością raportowanych wyników
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W dyskusji zwrócono uwagę na jakość badań pod względem przydzielania chorych do grup i zaślepienia oraz niekompletność wyników i ich selektywne raportowanie. Wskazano także na to, że utrata z badań pacjentów z częstszymi zastrzeżeniami może ograniczać ocenę zastrzeżeń przeprowadzoną na ich podstawie. Podkreślono także, że długoterminowe i licznie populacyjnie próby mogą powodować przeszacowanie ocenianego efektu leczenia.	W dyskusji wskazano, że ryzyko błędu systematycznego pod względem przydzielania chorych do grup, zaślepienia, utraty chorych z badania i selektywnego raportowania wyników punktów końcowych było niskie.

<i>Nannini 2013</i>	<i>Nannini 2013a</i>
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonano wykres lejkowy (z ang. <i>funnel plot</i>) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	Wykonano wykres lejkowy (z ang. <i>funnel plot</i>) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.
WYSOKA	WYSOKA

Jakość metodologiczna, a zatem i wiarygodność wyników, obu włączonych przeglądów została oceniona jako wysoka. Autorzy przeglądów przeszukali 6 baz danych, w tym EMBASE i MEDLINE, nie wprowadzając ograniczeń językowych oraz dodatkowo wyszukując informacje na podstawie doniesień konferencyjnych, kontaktując się z autorami czy też analizując bazy danych sponsorów poszczególnych prób. W opracowaniach przedstawiono dokładnie kryteria wyszukiwania badań pierwotnych oraz szczegółowe informacje na temat metodyki przeprowadzania metaanaliz – o wyborze modelu zastosowanego do syntezy wynik z różnych prób decydował wynik testu Chi^2 i/lub otrzymana wartość współczynnika I^2 . Autorzy przeglądów uwzględnili także potencjalny wpływ ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we włączonych badaniach w dyskusji otrzymanych wyników.

Włączone opracowania potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. W opracowaniu *Nannini 2013* ocenę leku Symbicort przeprowadzono w oparciu o badania *SUN* i *SHINE*, a w przeglądzie *Nannini 2013a* na podstawie próby *SHINE*.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena leku Symbicort (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID).

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Nannini 2013</p> <p>Porównanie skojarzenia kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z placebo u pacjentów z POChP.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: wewnętrzne (Hamamelis Trust, St George's, University of London) i zewnętrzne (grant NIHR).</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINAHL, AMED i PsycINFO.</p> <p>Dodatkowo: czasopisma naukowe na temat układu oddechowego oraz doniesienia konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z autorami oraz rejestr GlaxoSmithKline i AstraZeneca.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: czerwiec 2013.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: flutykazon/salmeterol vs PBO, budezonid/formoterol vs PBO, mometazon/formoterol vs PBO.</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na POChP.</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT, podwójnie zaślepienie z równoległą grupą kontrolną, trwające co najmniej 4 tygodnie.</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność wysoka.</p>	<p>Badania włączone dla leku Symbicort pMDI: <i>SHINE</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Tashkin 2008</i>), <i>SUN</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Rennard 2009</i>) – w niniejszym raporcie nie przedstawiano danych dla Produktu Symbicort pMDI w dawce BUD/FM 80/4,5 µg × 2 inh. BID, więc nie wypisywano ich także z przeglądu; nie wypisywano także danych zaprezentowanych łącznie dla poszczególnych dawek leku Symbicort pMDI oraz skojarzenia takiego jak w leku Symbicort, ale podawanego w osobnych inhalatorach</p> <p>Badania dotyczące leku Symbicort pMDI włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: brak badań.</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p>BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia na postawie SGRQ: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=-2,40 (95% CI: -4,16; -0,64), IS – <i>SHINE</i>: MD=-3,30 (95% CI: -5,31; -1,29), IS • ocena objawów za pomocą BCSS: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=-0,50 (95% CI: -0,72; -0,28), IS – <i>SHINE</i>: MD=-0,33 (95% CI: -0,59; -0,07), IS – <u>metaanaliza</u>: MD=-0,43 (95% CI: -0,59; -0,26), IS • zużycie leków ratunkowych: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=-1,20 (95% CI: -1,54; -0,86), IS – <i>SHINE</i>: MD=-0,90 (95% CI: -1,31; -0,49), IS • zmiana średniego 12-godzinowego FEV₁ (początek-koniec badania) [l]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=0,19 (95% CI: 0,12; 0,26), IS • zmiana FEV₁ przed podaniem dawki (początek badania vs średnia w okresie leczenia) [l]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SHINE</i>: MD=0,08 (95% CI: 0,04; 0,12), IS • zmiana FEV₁ 1 godzinę od podania dawki (początek badania vs średnia w okresie leczenia) [l]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SHINE</i>: MD=0,17 (95% CI: 0,14; 0,20), IS • zmiana FEV₁ 12 godzin od podania dawki (początek-koniec badania) [l]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,17), IS • zmiana porannego PEF (średnia w okresie leczenia) [l/min]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=18,80 (95% CI: 14,16; 23,44), IS – <i>SHINE</i>: MD=19,50 (95% CI: 14,42; 24,58), IS – <u>metaanaliza</u>: MD=19,12 (95% CI: 15,69; 22,55), IS 	<p>Autorzy przeglądu zaznaczyli, że skojarzona terapia inhalacyjna prowadziła do około 25% redukcji zaostrzeń POChP w porównaniu do placebo. Odnotowano także istotną redukcję śmiertelności. Zaobserwowano, że zwiększone ryzyko zapalenia płuc nie przeżyło się na większą częstość zaostrzeń, hospitalizacji czy zgonów. Wskazano, że dostępne dane pozwalają na stwierdzenie, że analizowane skojarzenia leków są równoważne, ale by określić, które z nich jest najlepsze, konieczne są dalsze badania.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wieczornego PEF (średnia w okresie leczenia) [l/min]: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: MD=16,10 (95% CI: 11,38; 20,82), IS – SHINE: MD=16,07 (95% CI: 10,91; 21,23), IS – <u>metaanaliza</u>: MD=16,09 (95% CI: 12,61; 19,57), IS • ryzyko przerwania terapii: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), IS – SHINE: OR=0,47 (95% CI: 0,31; 0,73), IS • ryzyko przerwania terapii z powodu AEs: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=0,90 (95% CI: 0,61; 1,32), NS – SHINE: OR=0,66 (95% CI: 0,36; 2,21), NS • ryzyko przerwania terapii z powodu braku skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=0,66 (95% CI: 0,37; 1,18), NS • ryzyko wystąpienia AEs ogółem: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=1,49 (95% CI: 1,15; 1,93), IS – SHINE: OR=1,31 (95% CI: 0,94; 1,82), NS – <u>metaanaliza</u>: OR=1,42 (95% CI: 1,16; 1,74), IS • ryzyko wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) AEs: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=1,28 (95% CI: 0,90; 1,84), NS – SHINE: OR=1,43 (95% CI: 0,83; 2,45), NS • ryzyko wystąpienia zapalenia płuc: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=0,62 (95% CI: 0,32; 1,21), NS – SHINE: OR=0,81 (95% CI: 0,18; 3,65), NS • ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=4,65 (95% CI: 2,14; 10,11), IS – SHINE: OR=1,84 (95% CI: 0,66; 5,12), NS – <u>metaanaliza</u>: RR=3,45 (95% CI: 1,88; 6,34), IS • ryzyko wystąpienia chrypki: <ul style="list-style-type: none"> – SUN: OR=3,99 (95% CI: 1,32; 12,03), IS – SHINE: OR=4,38 (95% CI: 0,49; 39,44), NS – <u>metaanaliza</u>: OR=4,07 (95% CI: 1,52; 10,90), IS 	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Nannini 2013a</p> <p>Porównanie skojarzenia kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z wziewnymi kortykosteroidami wchodzącymi w skład tego skojarzenia u pacjentów z POChP.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: wewnętrzne (St George's, University of London) i</p>	<p>• Przeгляд systematyczny:</p> <p>Przeszukane bazy danych: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINAHL, AMED i PsycINFO.</p> <p>Dodatkowo: czasopisma naukowe na temat układu oddechowego oraz doniesienia konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z autorami oraz rejestr GlaxoSmithKline i AstraZeneca.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: czerwiec 2013.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <p>• Oceniana interwencja: flutyka-</p>	<p>Badania włączone dla leku Symbicort pMDI: <i>SHINE</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Tashkin 2008</i>) – w niniejszym raporcie nie przedstawiano danych dla Produktu Symbicort pMDI w dawce BUD/FM 80/4,5 µg × 2 inh. BID, więc nie wypisano ich także z przeglądu</p> <p>Badania dotyczące leku Symbicort pMDI włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: brak badań.</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wystąpienia katarakty: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: OR=0,32 (95% CI: 0,01; 7,97), NS • ryzyko wystąpienia pogorszenia POChP: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: OR=0,81 (95% CI: 0,57; 1,15), NS – <i>SHINE</i>: OR=1,17 (95% CI: 0,71; 1,91), NS – <u>metaanaliza</u>: RR=0,92 (95% CI: 0,69; 1,22), NS • ryzyko wystąpienia drżenia: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SHINE</i>: OR=0,0 (95% CI: 0,0; 0,0), NS • ryzyko wystąpienia palpacji: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SHINE</i>: OR=3,26 (95% CI: 0,13; 80,37), NS • zmiana gęstości odcinka lędźwiowego kręgosłupa [g/cm²]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=-0,02 (95% CI: -0,03; -0,01), IS • zmiana gęstości kości biodrowej [g/cm²]: <ul style="list-style-type: none"> – <i>SUN</i>: MD=0,0 (95% CI: -0,01; 0,01), NS <p>BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID vs budezonid (badanie <i>SHINE</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko zaostrzeń: RR=1,00 (95% CI: 0,76; 1,31), NS • ryzyko zgonu: OR=1,49 (95% CI: 0,25; 9,01), NS • ryzyko hospitalizacji z powodu POChP: OR: 1,73 (95% CI: 0,78; 3,85), NS • ryzyka zapalenia płuc: OR=0,59 (95% CI: 0,14; 2,50), NS • jakość życia na postawie SGRQ: MD=-2,57 (95% CI: -4,68; -0,46), IS • ocena objawów za pomocą BCSS: MD=-0,11 (95% CI: -0,38; 0,16), NS • ocena nocy bez przebudzeń: MD=1,98 (95% CI: -3,17; 7,13), NS • zmiana FEV₁ przed podaniem dawki (początek badania vs średnia w okresie leczenia) [I]: 0,08 	<p>Autorzy przeglądu wskazali, że skojarzona terapia inhalacyjna w porównaniu do samych wziewnych kortykosteroidów wykazuje pewne korzyści kliniczne, m.in. redukcję częstości zaostrzeń. Ponadto podkreślono, że nie powinno się stosować samych wziewnych kortykosteroidów, gdy dostępna jest skojarzona terapia inhalacyjna. Wykazano, że profil bezpieczeństwa między samymi wziewnymi kortykosteroidami, a inhalacyjną terapią skojarzoną nie różniła się</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
zewnętrzne (grant NIHR).	<p>zon/salmeterol vs flutykazon, budezonid/formoterol vs budezonid, mometazon/formoterol vs mometazon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na POChP. • <u>Rodzaj badań</u>: RCT, podwójnie zaślepienie z równoległą grupą kontrolą, trwające co najmniej 4 tygodnie, porównujące skojarzenie kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z wziewnymi kortykosteroidami wchodzącymi w skład tego skojarzenia. • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność wysoka. 		<p>(95% CI: 0,05; 0,11), IS</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FEV₁ 1 godzinę od podania dawki (początek badania vs średnia w okresie leczenia) [l]: MD=0,17 (95% CI: 0,14; 0,20), IS • zmiana porannego PEF (średnia w okresie leczenia) [l/min]: MD=14,08 (95% CI: 8,64; 19,52), IS • zmiana wieczornego PEF (średnia w okresie leczenia) [l/min]: MD=12,59 (95% CI: 7,21; 17,97), IS • zużycie leków dodatkowych: MD=-0,65 (95% CI: -1,09; -0,21), IS • punktacja dotycząca snu: MD=-0,04 (95% CI: -0,14; 0,06), NS • punktacja dotycząca duszności: MD=-0,12 (95% CI: -0,22; -0,02), IS • punktacja dotycząca kaszlu: MD=0,0 (95% CI: -0,11; 0,11), NS • punktacja dotycząca plwociny: MD=0,02 (95% CI: -0,09; 0,13), NS • ryzyko przerwania terapii z powodu AEs: OR=0,79 (95% CI: 0,43; 1,43), NS • jakiegokolwiek AEs: OR=1,00 (95% CI: 0,71; 1,40) • ryzyko wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) AEs: OR=1,19 (95% CI: 0,70; 2,03), NS • ryzyko wystąpienia palpacji: OR=0,99 (95% CI: 0,06; 15,95), NS • ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli: OR=1,25 (95% CI: 0,49; 3,22), NS • ryzyko wystąpienia zapalenia zatok: OR=2,01 (95% CI: 0,60; 6,77), NS • ryzyko wystąpienia biegunki: OR=0,99 (95% CI: 0,20; 4,96), NS • ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej 	istotnie.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			nosa i gardła: OR=2,42 (95% CI: 1,09; 5,39), IS • ryzyko wystąpienia bólu głowy: OR=0,99 (95% CI: 0,06; 15,95), NS • ryzyko wystąpienia kaszlu: OR=0,0 (95% CI: 0,0; 0,0), NS	

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań przedstawiających wyniki dotyczące oceny biodostępności, równoważności terapeutycznej oraz skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Symbicort (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID) wykonano przegląd systematyczny z datą do 27 czerwca 2018 r. w 3 bazach danych uzyskano łącznie 523 trafienia, 71 w Pubmed, 227 w Embase i 225 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 187 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 336 pozycji, spośród których 317 wykluczono na tym etapie – 3 były opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 143 było doniesieniami konferencyjnymi, a 94 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 36 rekordach prezentowano wyniki badań o nieodpowiedniej metodyce, 13 oceniało niewłaściwą interwencję, 2 oceniały nieprawidłową populację, natomiast kolejne 26 – nieprawidłowy komparator. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 19 publikacji, spośród których 10 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Cztery publikacje okazały się opracowaniami wtórnymi. W 1 publikacji przedstawiono badanie o nieprawidłowej metodyce, w 1 interwencję stanowił lek inny niż uwzględniane w analizie, w 2 był nieodpowiedni komparator, a 2 prezentowały wyniki punktów końcowych nie ocenianych w raporcie. Szczegółową listę publikacji wykluczonych po analizie w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

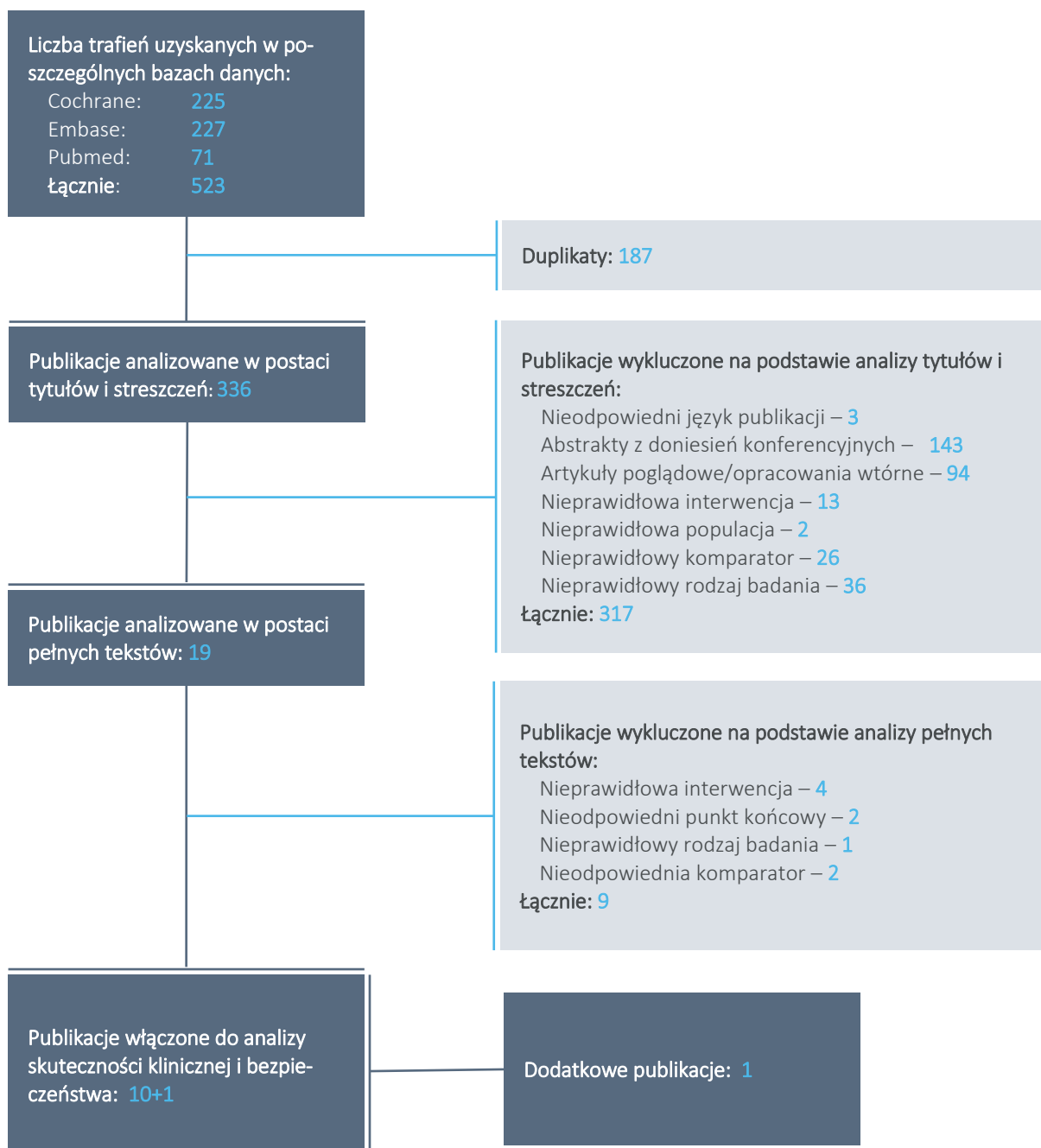
Ostatecznie do raportu włączono 10 publikacji:

- Populacja: chorzy na POChP (pełna ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) – 5 badań (6 publikacji): Lindberg 2007 (D5899C00748), SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154), SUN (Rennard 2009, NCT00206167), Celli 2011 (dodatkowa analiza do SUN i SHINE), Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003), RISE (Ferguson 2017, NCT02157935);
- Populacja: chorzy na astmę w wieku ≥ 12 lat (poszerzona ocena równoważności terapeutycznej) – 2 badania (2 publikacje): *Morice 2007, Morice 2008*;
- Populacja: zdrowi dorośli ochotnicy (ocena biodostępności) – 1 publikacja opisująca farmakokinetykę: *Eklund 2008* (opis 4 badań *singe-dose crossover*, uwzględniono tylko wyniki badania SD-039-0721), 1 nieopublikowane badanie porównujące farmakokinetykę: [REDACTED];

częściowo dane opublikowane w *ChPL Symbicort 2017*, oraz w australijskim raporcie oceniającym budezonid/formoterol, *AusPAR 2010*, *AusPAR 2013*).

Współczynnik zgodności między analitykami Kappa wyniósł 0,96.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Badania z randomizacją – opis odnalezionych dowodów klinicznych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną leku Symbicort pMDI (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID) z BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Obydwa leki zawierają te same substancje czynne (budezonid i formoterol), ale różnią się postacią podawanego leku – produkt Symbicort to aerozol inhalacyjny, zawiesina, która podawana jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*), natomiast komparator to proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*). Każda dostarczona dawka leku Symbicort (opuszczająca ustnik inhalatora pMDI) zawiera: 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg). Jest to równoważne odmierzonej dawce zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (*ChPL Symbicort 2017*). Również w przypadku podstawowego komparatora – leku Symbicort Turbuhaler, jak również innych refundowanych skojarzeń DPI budezonidu z formoterolem, każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora DPI) zawiera: 160 mikrogramów budezonidu i 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego (każda dawka odmierzona zawiera 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego) (*ChPL Symbicort Turbuhaler 2018*).

Populację docelową dla produktu leczniczego Symbicort stanowią chorzy na **przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**, co jest tożsame z zakresem wskazań refundacyjnych dla innych leków zawierających budezonid i formoterol w postaci DPI stosowanych w POChP i finansowanych ze środków publicznych. W związku z tym, że oceniane preparaty różnią się tylko postacią podawanej substancji oczekuje się ich podobnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (*EMA 2009*).

Ponieważ nie odnaleziono publikacji przedstawiających porównawczą ocenę biodostępności preparatu Symbicort w populacji docelowej z POChP, w analizie klinicznej kryteria rozszerzono o populację zdro-

wych dorosłych ochotników. W tej grupie prób klinicznych dotyczących farmakokinetyki do analizy włączono badanie RCT w schemacie grup naprzemianległych badanie [REDACTED]

[REDACTED] a częściowo jego wyniki zaprezentowano w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Symbicort pMDI (*ChPL Symbicort 2017*) oraz w opublikowanym przez australijską agencję rejestrującą leki raporcie dotyczącym wniosku refundacyjnego dla produktów Symbicort Turbohaler/Rapihaler (*AusPAR 2010, AusPAR 2013*). Ponadto odnaleziono publikację *Eklund 2008*, która prezentowała wyniki 4 podobnie zaprojektowanych badań farmakokinetycznych typu *single-dose crossover*, spośród których tylko w próbie [REDACTED]

[REDACTED] W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również publikację *Tronde 2008*, oceniające farmakokinetykę pojedynczej dawki leków, również prezentujące opis 3 badań o podobnej metodyce. Jednak żadne z tych badań nie spełniło kryteriów włączenia do raportu: w 1. i 3. badaniu, w którym populację stanowili dorośli chorzy na astmę profil farmakokinetyki ustalano po podaniu 12 dawek inhalacyjnych poszczególnych leków, w 2. badaniu – oceniano populację wyłącznie dzieci chorych na astmę (w raporcie włączano dorosłych chorych; dopuszczano włączenie populacji mieszanej – dorosłych i dzieci, ale nie dzieci).

Nie odnaleziono także badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych (POChP), rozszerzono zatem analizę do populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym – odnaleziono dwa badania RCT w schemacie grup równoległych porównujące Symbicort z Symbicort Turbuhaler w zalecanym dawkowaniu u chorych na astmę oskrzelową w wieku 12 lat lub więcej: *Morice 2007* i *Morice 2008*. W ramach analizy pełnotekstowej oceniano również badanie *Morice 2008a*, jednak ze względu na brak prawidłowego dawkowania leku Symbicort oraz Symbicort Turbuhaler oraz uwzględnienie dzieci z astmą < 12 roku życia badanie zostało wykluczone (zaznaczono tutaj obecność tej publikacji, aby przedstawić pełny zakres dostępnych danych dla obu leków).

W docelowej populacji chorych na POChP odnaleziono cztery badania RCT oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku Symbicort w porównaniu do monoterapii formoterolem DPI (FM DPI 4,5 µg × 2 inh. BID), monoterapii budezonidem pMDI (BUD pMDI 160 µg × 2 inh. BID) lub skojarzeniem tych dwóch leków, ale podawanych w oddzielnych inhalatorach (BUD pMDI + FM DPI), a także wobec placebo: *SHINE* (Tashkin 2008, NCT00206154), *SUN* (Rennard 2009, NCT00206167), *Celli 2011* (dodatkowa analiza do *SUN* i *SHINE*), *Sharafkhaneh 2012* (NCT00419744, D589CC00003), *RISE* (Ferguson 2017, NCT02157935). Odnaleziono również badanie RCT *Lindberg 2007* (D5899C00748) prowadzone w schemacie grup naprzemianległych (*crossover*), oceniające czas działania leku po podaniu pojedynczej dawki leku (*single-dose study*).

W badaniach oprócz grup z prawidłowym dawkowaniem poszczególnych leków, obecne były również grupy z dawkowaniem niezgodnym z zaleceniami. Grupy te nie zostały włączone do analizy. W poniższej tabeli zestawiono informacje o wszystkich grupach obecnych we włączonych badaniach, wraz z informacją o tym, które grupy uwzględniono w niniejszej analizie.

Tabela 7. Zestawienie poszczególnych grup interwencji w badaniach włączonych do raportu – badania dla populacji z astmą i POChP.

Badanie	Populacja	N	Okres obserwacji	Grupy										
				BUD/FM pMDI		BUD/FM DPI		FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO	SMT/FLU pMDI	SBT pMDI	
				160/4,5 µg × 2 inh. BID (Symbicort)	80/4,5 µg × 2 inh. BID	160/4,5 µg × 2 inh. BID	80/4,5 µg × 2 inh. BID	4,5 µg × 2 inh. BID	160 µg × 2 inh. BID	200 µg × 2 inh. BID	100 µg × 2 inh. BID	160 µg × 2 inh. BID + 4,5 µg × 2 inh. BID	pbo	25/250 µg × 2 inh.
Astma oskrzelowa														
<i>Morice 2007</i> , RCT, D-B, D-D, P-G, M-C, fazy 3	astma, ≥12 lat	680	3 mies.	234		229					217			
<i>Morice 2008a</i>, SD-039-0682, RCT, D-B, D-D, P-G, M-C	astma, 6-11 lat	622	3 mies.		233		212				207			
<i>Morice 2008</i> , SD-039-0715, RCT, O-L (I-B), P-G, M-C	astma, ≥12 lat	673	12 mies.	446		227								
POChP														
<i>SHINE</i> , <i>Tashkin 2008</i> , NCT00206154, RCT, D-B, D-D, P-G, M-C	POChP, ≥40 lat	1704	6 mies.	277	231			284	275			287	300	
<i>SUN</i> , <i>Rennard 2009</i> , NCT00206167, RCT, D-B, D-D, P-G, M-C	POChP, ≥40 lat	1964	12 mies.	494	434			495					481	
<i>Celli 2011</i> – dod. analiza, łączne dane z badań <i>SUN</i> i <i>SHINE</i>	POChP, ≥40 lat	1109		+	+			+					+	
<i>Sharafkhaneh 2012</i> , NCT00419744,	POChP, ≥40 lat	1219	12 mies.	407	408			404						

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Badanie	Populacja	N	Okres obserwacji	Grupy											
				BUD/FM pMDI	80/4,5 µg × 2 inh. BID	BUD/FM DPI	80/4,5 µg × 2 inh. BID	FM DPI	BUD pMDI	200 µg × 2 inh. BID	100 µg × 2 inh. BID	BUD pMDI + FM DPI	PBO	SMT/FLU pMDI	SBT pMDI
D589CC00003, RCT, D-B, D-D, P-G, M-C				160/4,5 µg × 2 inh. BID (Symbicort)	80/4,5 µg × 2 inh. BID	160/4,5 µg × 2 inh. BID	80/4,5 µg × 2 inh. BID	4,5 µg × 2 inh. BID	160 µg × 2 inh. BID	200 µg × 2 inh. BID	100 µg × 2 inh. BID	160 µg × 2 inh. BID + 4,5 µg × 2 inh. BID	pbo	25/250 µg × 2 inh.	100 µg × 2 inh.
<i>RISE, Ferguson 2017</i> , NCT02157935, RCT, D-B, D-D, P-G, M-C, fazy 3b	POChP, ≥40 lat	1219	6 mies.	606				613							
<i>Lindberg 2007</i> , D5899C00748, RCT, D-B, D-D, C-O, M-C	POChP, ≥40 lat	90	single-dose (4 wizyty)	160/4,5 µg × 2 inh.									PBO	25/250 µg × 2 inh.	100 µg × 2 inh.

~~Przekreślone pola oznaczają, że dana grupa nie została uwzględniona w niniejszej analizie z powodu nieodpowiedniego dawkowania leków;~~

Szare pola oznaczają grupy, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie;

BUD – budezonid; **FM** – formoterol; **FLU** – flutykazon; **SBT** – salbutamol; **SMT** – salmeterol;

pMDI – inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (z ang. *pressurized metered-dose inhaler*); **DPI** – inhalator suchego proszku (z ang. *dry powder inhaler*);

inh. – inhalacja; **BID** – 2 razy dziennie; **DD** – dawka dobowa;

D-B – podwójnie zaślepienie (z ang. *double-blind*); **D-D** – podwójnie maskowane (z ang. *double-dummy*); **O-L** – bez zaślepienia (z ang. *open-label*); **I-B** – zaślepieni badacze (z ang. *investigators-blinded*);

P-G – grupy równoległe (z ang. *parallel group*); **C-O** – naprzemianległe grupy (z ang. *crossover*);

M-C – wielośrodkowe (z ang. *multicenter*).

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc


Tabela 8. Zestawienie poszczególnych grup interwencji w badaniach włączonych do raportu – badania oceniające farmakokinetykę.

Badanie, populacja	Okres obserwacji	N	Grupy	
mieszana				
Tronde 2008 , opis 3 badań nie opublikowanych nigdzie indziej, RCT, O-L, C-O	1. astma dorośli	29	BUD/FM pMDI 12 inh. po 160/4,5 µg (1920/54 µg)	FM DPI 12 inh. po 4,5 µg (54 µg) BUD pMDI 12 inh. po 160 µg (1920 µg)
	2. astma dzieci	<i>single-dose</i> 24	BUD/FM pMDI 4 inh. po 160/4,5 µg (640/18 µg)	BUD DPI 4 inh. po 160 µg + FM DPI 4 inh. po 4,5 µg (640 µg [^] + 18 µg)
	3. POChP /astma dorośli	26+26	BUD/FM pMDI 12 inh. po 80/4,5 µg (960/54 µg), N=26 POChP i N=26 astma	BUD pMDI 12 inh. po 80 µg + FM DPI 12 inh. po 4,5 µg (960 µg + 54 µg), N=26 POChP
* The 1920-µg delivered dose corresponds to a 2400-µg metered dose; [^] The 640-µg delivered dose corresponds to an 800-µg metered dose <u>Stosowane inhalatory:</u> Budesonide/formoterol pMDI (Symbicort® Inhalation Aerosol, hydrofluoroalkane [HFA] pMDI; AstraZeneca, Wilmington, Delaware) Budesonide DPI (Pulmicort Turbuhaler®; AstraZeneca LP, Wilmington, Delaware) Formoterol DPI (Oxis® Turbuhaler®; AstraZeneca, Lund, Sweden) Budesonide pMDI (a nonmarketed HFA formulation that is identical to budesonide/formoterol pMDI but without the formoterol component)				

Badanie, populacja	Okres obserwacji	N	Grupy		
zdrowi dorośli					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			3-14 dni okresu wyłukiwania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia		
SD-039-0722		28	BUD pMDI 8 inh. po 160 µg (1280 µg) Product name not marketed	FM DPI 8 inh. po 4,5 µg (36 µg) Oxis Turbuhaler	BUD pMDI 8 inh. po 160 µg (1280 µg) + FM DPI 8 inh. po 4,5 µg (36 µg) Product name not marketed + Oxis Turbuhaler
			3-14 dni okresu wyłukiwania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia		
			BUD/FM pMDI 8 inh. po 160/4,5 µg (1280/36 µg) Symbicort pMDI	BUD pMDI 8 inh. po 160 µg (1280 µg) + FM DPI 8 inh. po 4,5 µg (36 µg) Product name not marketed + Oxis Turbuhaler	
			3-14 dni okresu wyłukiwania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia		
SD-039-0723		28	BUD/FM pMDI 12 inh. po 40/4,5 µg (480/54 µg) Product name not marketed	BUD/FM pMDI 12 inh. po 80/4,5 µg (960/54 µg) Symbicort pMDI	BUD/FM pMDI 12 inh. po 160/4,5 µg (1920/54 µg) Symbicort pMDI
			5-14 dni okresu wyłukiwania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia		
SD-039-0724		28	BUD/FM pMDI 2 inh. po 160/4,5 µg BID x 5 dni (320/9 µg/dziennie) Symbicort pMDI	BUD/FM pMDI 4 inh. po 160/4,5 µg BID x 5 dni (640/18 µg/dziennie) Symbicort pMDI	BUD/FM pMDI 4 inh. po 160/4,5 µg single-dose (640/18 µg) Symbicort pMDI
			5-28 dni okresu wyłukiwania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia		

Symbicort® aerosol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

 Przekreślone pola oznaczają, że dana grupa nie została uwzględniona w niniejszej analizie z powodu nieodpowiedniego dawkowania leków;

Szare pola oznaczają grupy, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie;

BUD – budezonid; **FM** – formoterol; **FLU** – flutykazon; **SBT** – salbutamol; **SMT** – salmeterol;

pMDI – inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (z ang. *pressurized metered-dose inhaler*); **DPI** – inhalator suchego proszku (z ang. *dry powder inhaler*);

inh. – inhalacje; **BID** – 2 razy dziennie; **DD** – dawka dobową;

D-B – podwójnie zaślepienie (z ang. *double-blind*); **D-D** – podwójnie maskowane (z ang. *double-dummy*); **O-L** – bez zaślepienia (z ang. *open-label*); **I-B** – zaślepieni badacze (z ang. *investigators-blinded*);

P-G – grupy równoległe (z ang. *parallel group*); **C-O** – naprzemianległe grupy (z ang. *crossover*);

M-C – wieloośrodkowe (z ang. *multicenter*).

6 Porównawcza ocena biodostępności (farmakokinetyki)

W niniejszej analizie przeprowadzono analizę farmakokinetyczną w celu oszacowania biodostępności tych samych leków (budezonid i formoterol), podawanych przy pomocy dwóch różnych produktów: Symbicort, gdzie leki znajdują się w postaci aerozolu inhalacyjnego uwalnianego z inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI), oraz Symbicort Turbuhaler, gdzie leki znajdują się w postaci proszku inhalacyjnego uwalnianego z inhalatora suchego proszku (DPI).

[REDACTED]

Dodatkowo, zidentyfikowano również próbę *SD-039-0721*, opisaną w publikacji *Eklund 2008*, gdzie przedstawiono wyniki 4 podobnie zaprojektowanych badań farmakokinetycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

6.1 [REDACTED]

6.1.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1.2 [Redacted text]

6.1.2.1 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

6.1.2.2

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.3 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.1.4 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.5 [REDACTED]

[REDACTED]

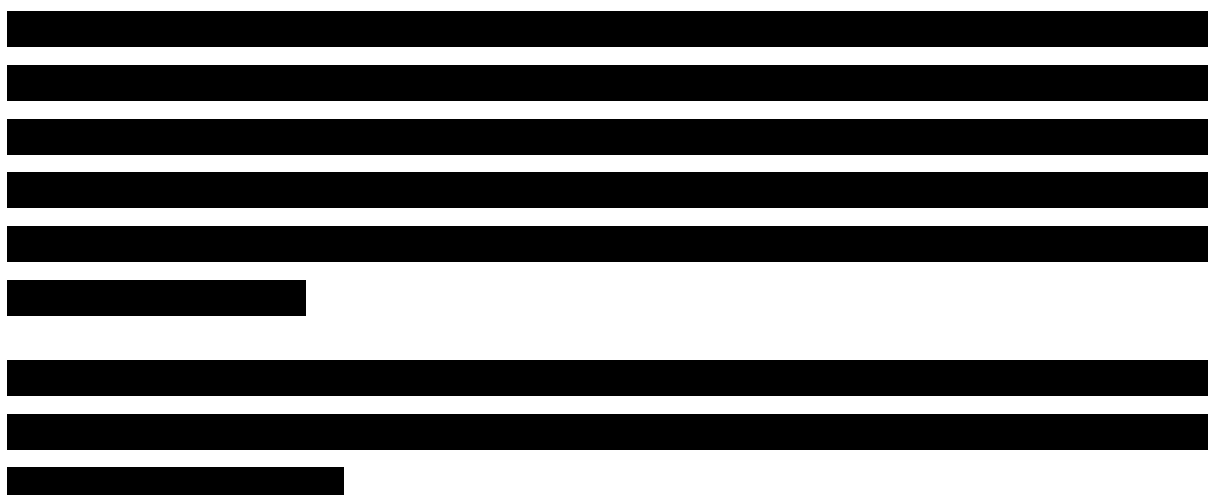
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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



6.2 Badanie SD-039-0721

6.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *SD-039-0721* było randomizowaną próbą kliniczną typu *cross-over*, przeprowadzoną bez zaślepienia w populacji zdrowych ochotników. Celem badania była ocena biodostępności budezonidu/formoterolu podawanych jednocześnie przy pomocy jednego inhalatora pMDI, z biodostępnością tych leków podawanych osobno – budezonidu z inhalatora pMDI oraz formoterolu z inhalatora DPI. Badanie zostało opisane w publikacji *Eklund 2008*, jako jedno z 4 badań (oznaczane jako badanie nr 2) oceniających farmakokinetykę budezonidu/formoterolu, podawanych z jednego inhalatora lub osobnych urządzeń. Pozostałe badania opisane w tej publikacji nie przedstawiały porównań istotnych dla niniejszej analizy (porównywały inhalatory inne niż pMDI, lub porównywały tylko różne konfiguracje inhalatora pMDI).

W tabeli poniżej podsumowano metodykę badania *SD-039-0721*.

Tabela 9. Metodyka badania *SD-039-0721*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT; Ocena Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	N	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
SD-039-0721	brak	IIA; 2 (R1;B0;W1)	bd.	tak	28	farmakokinetyka bezpieczeństwo	bd	AstraZeneca R&D, Lund,

Analizy wykonane w badaniu były opisowe, natomiast wielkość próby została ustalona w oparciu o wyniki wcześniejszych badań. W obliczeniach uwzględniano wszystkich uczestników poddanych randomizacji, z danymi dostępnymi dla przynajmniej 2 schematów leczenia przewidzianych w badaniu,

a w przypadku oceny bezpieczeństwa – osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. Różnice między grupami oceniano w postaci stosunku uzyskanych wartości, wyrażonego w procentach, który wyznaczano w modelu ANCOVA, z okresem leczenia oraz zastosowanym schematem jako zmiennymi niezależnymi. Dla tak wyznaczonego wyniku konstruowano 90% przedziały ufności. Badanie sponsorowane było przez firmę AstraZeneca. W badaniu podano, że 28 uczestników zostało poddanych randomizacji i dla wszystkich tych osób zaprezentowano uzyskane wyniki, dlatego założono brak utraty osób w badaniu.

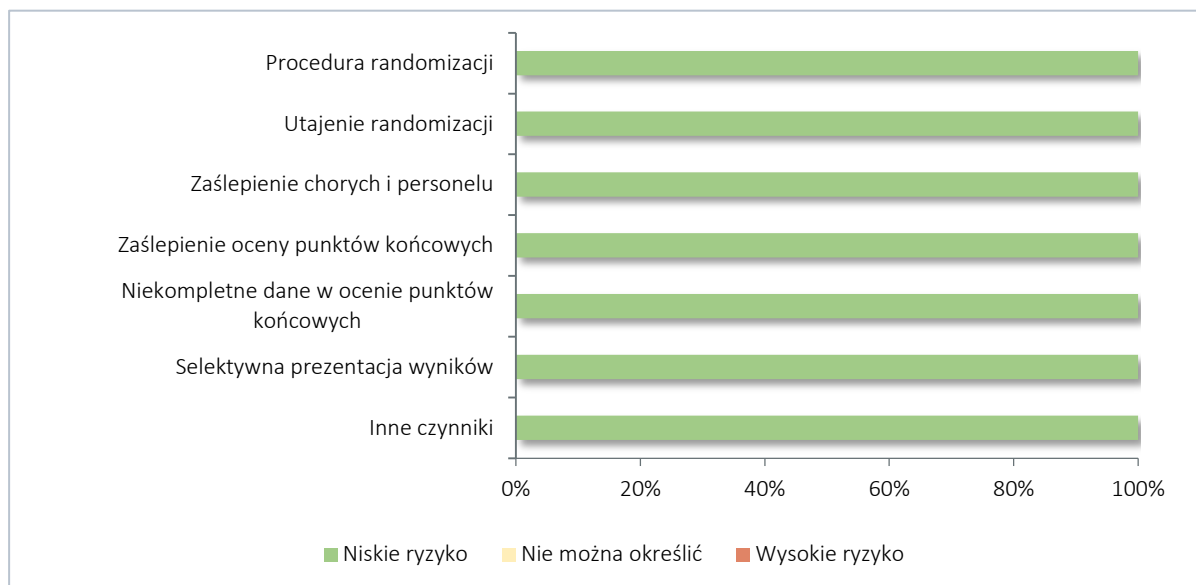
Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według oceny Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SD-039-0721.

Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)	Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inny czynnik (<i>other bias</i>)
Badanie opisano jako randomizowane, nie podano szczegółów	Badanie opisano jako randomizowane, nie podano szczegółów	brak zaślepienia	brak zaślepienia	Wszyscy uczestnicy poddani randomizacji zostali poddani ocenie	W źródłach informacji o wynikach badania przedstawiono wszystkie zadeklarowane punkty końcowe	nie stwierdzono

Badanie opisano jako próbę z randomizacją (bez szczegółów randomizacji) bez zaślepienia, jednak uznano że brak opisu randomizacji oraz brak zaślepienia w przypadku badania oceniającego farmakokinetykę po pojedynczym podaniu leku (a więc obiektywnie mierzone punkty końcowe) nie ma istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W badaniu przedstawiono wszystkie zadeklarowane wyniki i nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników mogących być potencjalnie źródłem błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu SD-039-0721.



6.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej. W publikacji *Eklund 2008* przedstawione kryteria włączenia/wykluczenia dotyczyły wszystkich uwzględnionych badań.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badania SD-039-0721.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowi ochotnicy • Wiek 18-55 lat • BMI 18-30 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża lub karmienie piersią • Brak stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu • Przewlekłe stosowanie leków lub korzystanie z różnego rodzaju terapii, w tym stosowanie leków bez recepty, preparatów ziołowych, oraz suplementów witaminowych i mineralnych • Obecne ostre schorzenie lub stosowanie leków na receptę w ciągu 2 tygodni przed 1 wizytą • Stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, wziewną laktozę lub inne składniki stosowanych preparatów (hydrofluoroalkany [HFA], poliwinyl-pirolidon, glikol polietylenowy) • Istotne schorzenia w wywiadzie • Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy przed 1 wizytą, z wyjątkiem metodologicznych badań w których nie stosowano żadnych interwencji

W publikacji *Eklund 2008* zaznaczono, że powyższe kryteria wprowadzono by zapewnić podobne warunki dla każdego z badań oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia interakcji ocenianych interwencji z innym leczeniem lub przyjmowanym pokarmem. Uczestnicy musieli powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek leków wydawanych na receptę oraz produktów zawierających nikotynę w trakcie uczestniczenia w badaniu, unikać intensywnej aktywności fizycznej oraz spożywania alkoholu na 24 godziny przed planowaną wizytą, a także nie przyjmować leków wydawanych bez recepty (z wyjątkiem paracetamolu w razie potrzeby), spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego w ciągu 72 godzin przed oraz w trakcie każdego z okresu badania. Uczestnicy musieli być na czczo (ostatni posiłek przynajmniej 10 godzin przed przyjazdem do ośrodka badawczego, dozwolono picie wody bez ograniczeń) w trakcie wizyt w okresach leczenia, oraz przynajmniej 3 godziny przed pierwszą i ostatnią wizytą. Osoby biorące udział w badaniu otrzymywali standaryzowane śniadanie, które musiało zostać spożyte na 30 minut przed podaniem leku. Po otrzymaniu dawki leku nie wolno było spożywać pokarmów oraz pić płynów przez 4 godziny, z wyjątkiem wody która była dozwolona po godzinie od podania leku.

6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Krótką charakterystykę demograficzną uczestników badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka uczestników badania SD-039-0721.

Parametr	Wartość
Liczba uczestników	28
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	24 (3; 20-29)
Masa ciała, średnia (SD; zakres) [kg]	71 (12; 54-106)
Wzrost, średnia (zakres) [cm]	177 (9; 163-191)
BMI, średnia (zakres) [kg/m ²]	23 (2; 20-29)

W badaniu uczestniczyło 28 zdrowych ochotników, w wieku średnio 24 lat. Masa ciała wynosiła średnio 71 kg, a średni wzrost wynosił 177 cm, przy BMI wynoszącym średnio 23 kg/m².

6.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu SD-039-0721 uczestników poddano randomizacji do dwóch schematów leczenia – pojedynczej dawki budesonidu/formoterolu podawanych z jednego inhalatora (Symbicort pMDI), oraz

pojedynczych dawek budesonidu oraz formoterolu, podawanych z osobnych inhalatorów (pMDI w przypadku budesonidu oraz DPI w przypadku formoterolu). Na pojedynczą dawkę składało się 8 podań (pojedynczych inhalacji porcji leku uwolnionej z inhalatora), do uzyskania łącznej dawki budesonidu 1280 µg, oraz łącznej dawki formoterolu 36 µg.

Podsumowanie schematów ocenianych w ramach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *SD-039-0721*.

Grupa podania	Schemat
BUD/FM pMDI 8 × 160/4,5 µg	Symbicort pMDI, budesonid/formoterol 160/4,5 µg na dawkę dostarczoną. Osiem dawek dostarczonych stanowiło pojedyncze podanie leku w dawce 1280/36 µg
BUD pMDI 8 × 160µg + FM DPI 8 × 4,5 µg	Inhalator pMDI, budesonid 160 µg na dawkę dostarczoną, oraz inhalator Oxis Turbuhaler, formoterol 4,5 µg. Osiem dawek dostarczonych z pierwszego inhalatora stanowiło pojedyncze podanie budesonidu w łącznej dawce 1280 µg, osiem dawek z drugiego inhalatora stanowiło pojedyncze podanie formoterolu w łącznej dawce 36 µg

6.2.4 Wyniki oceny farmakokinetycznej

W badaniu *SD-039-0721* oceniano pole pod krzywą AUC, stężenie maksymalne leku oraz czas półtrwania leku w organizmie – wyniki dla tych parametrów uzyskane w obu analizowanych grupach zebrano w tabeli poniżej. Dodatkowo, w badaniu oceniono również parametry związane ze stężeniem formoterolu w moczu: Ae, określającym ilość niezmienionego leku wydzielaną do moczu, oraz Fe który określał udział leku wydzielonego do moczu w stosunku do całej podanej dawki.

Tabela 14. Wyniki oceny farmakokinetycznej w badaniu *SD-039-0721*.

Oceniany parametr	BUD/FM pMDI 8 × 160/4,5 µg Średnia geometryczna (90% CI)	BUD pMDI 8 × 160µg + FM DPI 8 × 4,5 µg Średnia geometryczna (90% CI)	% stosunek średnich (90% CI)
Budesonid			
AUC _{0-∞} (nmol/×h)	14,6 (14,0; 15,3)	14,9 (14,3; 15,6)	97,9 (92,1; 104,1)
C _{max} (nmol/l)	3,9 (3,7; 4,2)	4,0 (3,8; 4,3)	97,2 (89,0; 106,1)
T _{1/2} (h)	3,6 (3,4; 3,8)	3,3 (3,2; 3,5)	107,8 (100,3; 115,8)
Formoterol			
AUC _{0-∞} (nmol/×h)	515,7 (489,2; 543,7)	627,1 (594,8; 661,2)	82,2 (76,3; 88,6)
C _{max} (nmol/l)	147,0 (135,1; 160,0)	158,2 (145,4; 172,2)	92,9 (82,5; 104,7)
T _{1/2} (h)	6,0 (5,5; 6,5)	6,4 (5,9; 6,9)	93,8 (83,4; 105,4)

Oceniany parametr	BUD/FM pMDI 8 × 160/4,5 µg Średnia geometryczna (90% CI)	BUD pMDI 8 × 160µg + FM DPI 8 × 4,5 µg Średnia geometryczna (90% CI)	% stosunek średnich (90% CI)
Ocena stężenia formoterolu w moczu, średnia (zakres)			
Ae [nmol]	7,6 (4,3-15,0)	9,3 (6,2-14,2)	81,5 (bd)
Ae _{0-24h} [nmol]	6,8 (3,8-13,7)	8,3 (5,4-21,9)	-
Ae _{24-48h} [nmol]	0,8 (0,4-1,3)	0,9 (0,5-1,5)	-
Fe [%]	8,8 (5,0-17,5)	10,9 (7,3-16,6)	-
Fe _{0-24h} [%]	8,0 (4,4-16,0)	9,7 (6,3-15,0)	-
Fe _{24-48h} [%]	0,9 (0,4-1,5)	1,1 (0,6-1,7)	-

W przypadku obu leków stosowanych w badaniu, biodostępność wyrażona wartością parametrów farmakokinetycznych była zbliżona, a stosunek uzyskanych średnich w obu grupach był bliski 100% i w żadnym przypadku 90% przedziały ufności nie przekraczały granicy biorównoważności, ustalonej na przedział 80% do 125%.

Porównanie biodostępności formoterolu w obu analizowanych grupach na podstawie ilości leku wydzielonego do moczu (Ae) dało podobne wyniki co porównanie dla AUC (81,5% vs 82,2%). Wyniki Fe w pierwszych 24 godzinach oraz w kolejnych wskazują, że większość leku jest wydzielana do moczu w trakcie pierwszej doby.

6.2.5 Wyniki oceny bezpieczeństwa

Wyniki bezpieczeństwa w publikacji *Eklund 2008* przedstawiono opisowo, ogólnie dla uwzględnianych badań. Leczenie było dobrze tolerowane, bez obserwacji nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi AEs były drżenie, ból głowy oraz kołatania serca, które są znanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z terapią LABA. Drżenie i kołatania serca występowały częściej w grupach, gdzie formoterol stosowano częściej lub w większej dawce. Dodatkowo zaznaczono, że w badaniu *SD-039-0721* zaobserwowano, że częstość występowania drżenia oraz palpacji była wyższa, gdy formoterol administrowano za pomocą inhalatora DPI, w porównaniu do podania skojarzonego w ramach jednego inhalatora pMDI. Często stwierdzano również zapalenie nosa lub gardła, co mogło wynikać z zimowej pory w której przeprowadzano badania. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu zgłaszanych zdarzeń niepożądanych między rozpatrywanymi terapiami.

7 Równoważność terapeutyczna – astma (poszerzona ocena)

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Do raportu włączono 2 badania z randomizacją (*Morice 2007*, *Morice 2008*) oceniające budezonid z formoterolem podawane w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI) w dawkowaniu dwie inhalacje dwa razy dziennie (BID) 160 µg/dawkę inhalacyjną budezonidu i 4,5 µg/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID, produkt leczniczy Symbicort) u młodzieży (≥ 12 lat) i dorosłych chorych na astmę. W obu badaniach wyróżniono grupę kontrolną, w której pacjentom podawano budezonid z formoterolem podawane w inhalatorze proszkowym (DPI) w dawkowaniu dwie inhalacje dwa razy dziennie (BID) 160 µg/dawkę inhalacyjną budezonidu i 4,5 µg/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID, produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler), a dodatkowo w próbie *Morice 2007* wyróżniono podgrupę chorych otrzymujących budezonid w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI) w dawkowaniu dwie inhalacje dwa razy dziennie (BID) 200 µg/dawkę inhalacyjną budezonidu (BUD pMDI 200 µg × 2 inh. BID), jednak leczenie to nie stanowi komparatora w niniejszych analizach i ta grupa chorych nie będzie uwzględniona w analizach.

Badanie *Morice 2007* było próbą III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, prowadzoną w schemacie grup równoległych w 62 ośrodkach w 8 państwach (Brazylia, Bułgaria, Kanada, Węgry, Meksyk, Filipiny, Tajlandia, Wielka Brytania). Próba *Morice 2008* była badaniem z randomizacją bez zaślepienia, z porównaniem w grupach równoległych prowadzonym w 60 ośrodkach w 6 państwach (Australia, Francja, Filipiny, Słowacja, Afryka Południowa i Tajlandia). Obie próby finansowane były ze środków AstraZeneca R&D.

Próby te różniły się okresem obserwacji, który wynosił odpowiednio 12 i 52 tygodnie w badaniach *Morice 2007* i *Morice 2008*. Próba *Morice 2007* obejmowała również 2-tygodniowy okres wprowadzający (*run-in*), w czasie którego pacjenci otrzymywali wcześniejsze leczenie, a po którego zakończeniu podlegali randomizacji.

W badaniu *Morice 2007* pacjentów randomizowano sekwencyjnie w blokach po 6 przy użyciu generowanego komputerowo planu randomizacji, a kwalifikującym się do badania chorym przydzielano kolejno najniższy dostępny kod randomizacji. Podobnie w próbie *Morice 2008* randomizacji dokonywano przydzielając chorym kod randomizacji generowany komputerowo, w stosunku 2:1 do grup otrzymują-

cych BUD/FM pMDI vs DPI. W celu utrzymania podwójnego zaślepienia w próbie *Morice 2007* każdy z pacjentów, oprócz inhalatora z aktywnym lekiem otrzymywał inhalator zawierający placebo. Autorzy publikacji *Morice 2008* wskazali jedynie, że zaślepieniu na stosowane leczenie byli poddani wyłącznie badacze, nie opisując szczegółowo metody jego utrzymania.

W próbie *Morice 2007* oceniano równoważność terapeutyczną (*therapeutic equivalence*) skojarzenia budezonidu + formoterolu w zależności od rodzaju użytego inhalatora (pMDI vs DPI), co stanowiło II-rzędową hipotezę badawczą w tym badaniu. Przyjęto, że kryterium równoważności terapeutycznej będzie spełnione jeśli 95% CI dla średniej zmiany porannego PEF będzie znajdował się w określonym wcześniej zakresie od -15 do 15 l/min. Biorąc pod uwagę odchylenie standardowe 40 l/min szacowano, że istnieje 90% prawdopodobieństwo, że ustalony przedział ufności znajdzie się w tym zakresie, a rzeczywista różnica wyniesie < 1,5 l/min. Główna hipoteza badawcza w próbie *Morice 2008* obejmowała porównanie długookresowego profilu bezpieczeństwa po zastosowaniu skojarzenia budezonidu + formoterolu w zależności od rodzaju użytego inhalatora (pMDI vs DPI), a także potwierdzenie porównywalnej skuteczności klinicznej w dłuższym okresie obserwacji, w celu wykazania równoważności terapeutycznej obu form podania leku przy czym żadna z ocenianych zmiennych nie została predefiniowana jako główny punkt końcowy.

Tabela 15. Metodyka badań RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT; Ocena Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	N chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Morice 2007	<i>therapeutic equivalence</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	3 mies.	tak	680	skuteczność bezpieczeństwo	62	AstraZeneca R&D, Lund, Sweden
Morice 2008, SD-039-0715	<i>noninferiority</i>	IIA; 3 (R2;B0;W1)	12 mies.	nie	673	skuteczność bezpieczeństwo	60	AstraZeneca R&D, Lund, Sweden

Ocenę jakości badań włączonych do analizy przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (*Higgins 2017*) – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Szczegółowe wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie *Morice 2007* było próbą z podwójnym zaślepieniem z podwójnym maskowaniem interwencji (*double-blind, double-dummy*), w związku z czym ani pacjenci, ani badacze nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji. Za niskie uznano więc ryzyko błędu systematycznego pod względem zaślepienia chorych i personelu medycznego, a także oceny punktów końcowych. Z kolei w próbie *Mori-*

ce 2008 zaślepieniu poddano jedynie badaczy, a główny punkt końcowy stanowiła ocena długoterminowego bezpieczeństwa, w związku z czym za niejasne uznano ryzyko błędu systematycznego pod względem zaślepienia chorych i personelu medycznego, a także oceny punktów końcowych.

Niskie ryzyko błędu systematycznego przyznano w ocenie procedury randomizacji oraz utajnieniu randomizacji, ponieważ we wszystkich badaniach proces randomizacji generowany był komputerowo (randomizacja blokowa). Dla żadnego z badań nie był dostępny protokół badania, jednak uznano ryzyko błędu systematycznego selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie, ponieważ publikacje zawierały wszystkie oczekiwane wyniki.

Rozpatrując niekompletne dane w ocenie punktów końcowych ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie zarówno dla badania *Morice 2007* jak i *Morice 2008* ze względu na niewielki odsetek chorych którzy przedwcześnie zakończyli badanie (10,0% do 13,4% w zależności od grupy w obu badaniach).

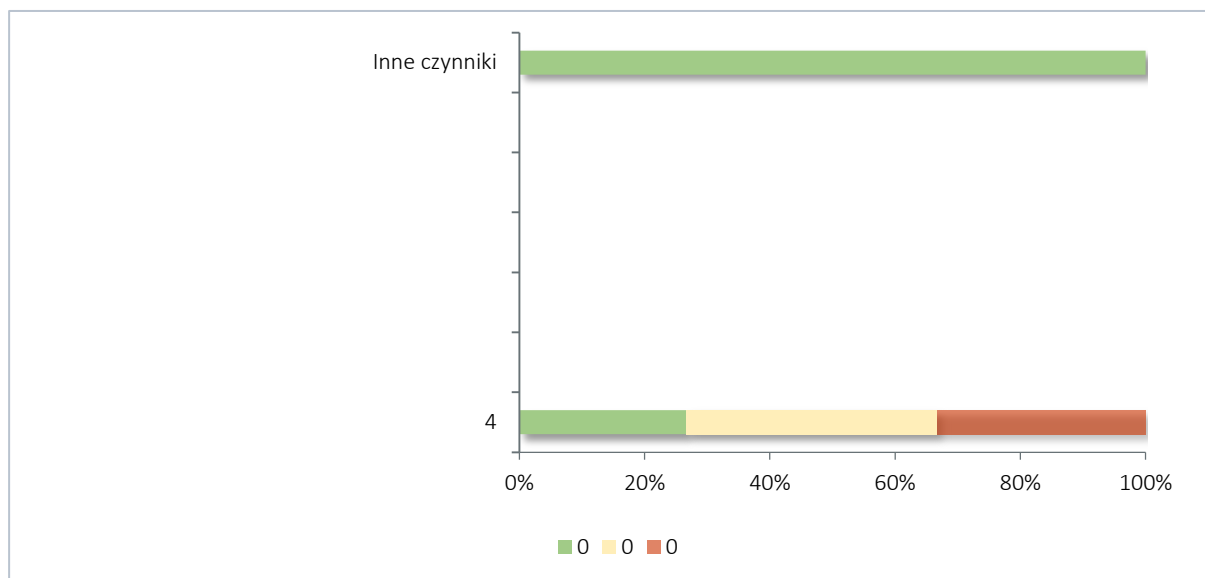
W przypadku oceny innych czynników ryzyka błędu systematycznego, ponieważ w każdym z badań sponsor AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w tworzenie protokołu badania, statystyczną analizę i interpretację wyników, czy przegląd manuskryptu publikacji – ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano więc za niejasne. Ogółem badania charakteryzowały się wysoką jakością i wiarygodnością.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

Badanie	Procedura randomizacji (selection bias)	Utajenie randomizacji (selection bias)	Zaślepienie chorych i personelu medycznego (performance bias)	Zaślepienie oceny punktów końcowych (detection bias)	Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (attrition bias)	Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Inny czynnik (other bias)
Morice 2007	blokowa, generowana komputerowo	blokowa, generowana komputerowo	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, główne punkty końcowe obiektywne	ogółem ok 12% chorych nie ukończyło badania (od 10,0% do 13,4% w zależności od grupy)	protokół badania nie był dostępny, publikacje zawierały wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników
Morice 2008, SD-039-0715	blokowa, generowana komputerowo	blokowa, generowana komputerowo	chorzy mieli informację o przydzielonej interwencji, badacze byli zaślepieni	główny punkt końcowy porównanie długoterminowego profilu bezpieczeństwa; chorzy mieli informację o przydzielonej interwencji, badacze byli zaślepieni	ogółem 11,1% chorych nie ukończyło badania	protokół badania nie był dostępny, publikacje zawierały wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w włączonych próbach.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.



We włączonych badaniach prawie wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali leczenie z wyjątkiem jednego pacjenta w próbie *Morice 2007* z grupy BUD/FM pMDI, który został utracony z obserwacji.

W obu próbach odsetek chorych, którzy zakończyli badanie przedwcześnie był zbliżony i wynosił średnio 11,8% w badaniu *Morice 2007* (od 10,0% do 13,4%) i 11,1% w badaniu *Morice 2008*.

W badaniu *Morice 2007* podano wyłącznie odsetki chorych, którzy przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, odpowiednio 12,0% wśród chorych otrzymujących BUD/FM pMDI 320/9, 1,7% w grupie BUD/FM DPI 320/9 oraz 6,9% dla pacjentów leczonych BUD pMDI. Z kolei autorzy publikacji *Morice 2008* przedstawili wyłącznie zbiorcze dane odnoszące się do przyczyn przerwania badania, bez podziału na stosowane przez chorych leczenie – wyjątek stanowiło przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, które odnotowano u 2,7% pacjentów z grupy interwencji i 0,9% z grupy kontrolnej. Ogółem, pacjenci biorący udział w tym badaniu najczęściej przerywali leczenie z powodu niespełnienia kryteriów selekcji (3,3%) i innych przyczyn (4,2%).

W przypadku badania *Morice 2007* w analizach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo BUD/FM w formie inhalatora pMDI vs DPI uwzględniano dane od pacjentów z populacji ITT, odpowiednio BUD/FM pMDI N = 233 i BUD/FM DPI N = 229. Podobnie w badaniu *Morice 2008* analizy prowadzono

w populacji osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku, a więc wszystkie osoby poddane randomizacji, odpowiednio N = 446 w ramieniu BUD/FM pMDI i N = 227 w ramieniu BUD/FM DPI.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe przepływy chorych w poszczególnych badaniach.

Tabela 17. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

Badanie	Grupa	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzymanie leku	Zakończenie badania							Ukończenie badania
					ogółem	AEs	nie spełnienie kryteriów selekcji	poważne naruszenie protokołu	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
<i>Morice 2007</i>	BUD/FM pMDI	892	234	233	28 (12,0%)	11 (4,7%)	bd.	bd.	bd.	1 (0,4%)	bd.	206 (88,0%)
	BUD/FM DPI		229	229	23 (10,0%)	4 (1,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	206 (90,0%)
	BUD pMDI		217	217	29 (13,4%)	15 (6,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	188 (86,6%)
	łącznie		680	679	80 (35,4%)	30 (13,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Morice 2008, SD-039-0715</i>	BUD/FM pMDI	817	446	446	bd.	12 (2,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	BUD/FM DPI		227	227	bd.	2 (0,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	łącznie		673	673	75 (11,1%)	14 (2,1%)	22 (3,3%)	1 (0,1%)	bd.	10 (1,5%)	28 (4,2%)	598 (88,9%)

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria selekcji zastosowane w obu włączonych badaniach były podobne i umożliwiały ocenę w zbliżonej populacji chorych. W obu próbach włączano młodzież w wieku przynajmniej 12 lat oraz osoby dorosłe z astmą oskrzelową trwającą przynajmniej 6 miesięcy.

W obu badaniach wymagano spełniania określonych kryteriów spirometrycznych tj. pacjenci musieli się charakteryzować FEV1 w zakresie od $\geq 50\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w badaniu *Morice 2008*; w próbie *Morice 2007* zastosowano dodatkowo górną granicę $\leq 90\%$) oraz konieczne było wykazanie zmiany FEV1 o $\geq 12\%$ po podaniu 1 mg terbutaliny w trakcie spirometrycznej próby rozkurczowej.

Od chorych włączanych do obu badań wymagano by stosowali oni ICS w stałej dawce w okresie ≥ 3 miesięcy – w badaniu *Morice 2007* sprecyzowano, że dawka tych leków powinna mieścić się w zakresie 500-1600 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, natomiast w próbie *Morice 2008* 400-1200 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. Dodatkowo w próbie *Morice 2008* wymagano, by chory w tym okresie przyjmował również SABA lub LAMA. W próbie *Morice 2007* wymagano aby w czasie ≥ 4 z 7 ostatnich dni okresu wprowadzającego (*run-in*) chory uzyskał przynajmniej 1 punkt w skali oceny objawów astmy.

Tabela 18. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Morice 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat astma ≥ 6 miesięcy nieadekwatnie kontrolowana pomimo stosowania ICS FEV1 w zakresie od $\geq 50\%$ do $\leq 90\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zmiana FEV1 o $\geq 12\%$ po podaniu 1 mg terbutaliny codzienne stosowanie ICS w wywiadzie (w stałej dawce 500-1600 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania) przez ≥ 3 miesiące całkowity wynik oceny objawów astmy ≥ 1 w okresie przed randomizacją, w czasie ≥ 4 z 7 ostatnich dni okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 	bd.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Morice 2008</i> , SD-039-0715	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 12 lat astma \geq 6 miesięcy FEV1 w zakresie od \geq 50% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zmiana FEV1 o \geq 12% po podaniu 1 mg terbutaliny stosowanie ICS (w stałej dawce 400-1200 μg/dzień) w połączeniu z SABA lub LABA przez \geq 3 miesiące przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> palenie tytoniu w wywiadzie, $>$10 paczkolet

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W opisywanych badaniach uczestniczyło łącznie 1353 chorych na astmę oskrzelową: 680 otrzymywało BUD/FM pMDI, 456 – BUD/FM DPI, a 217 – BUD pMDI. Autorzy poszczególnych badań podali, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami. Włączona populacja była również porównywalna pomiędzy opisywanymi badaniami.

Charakterystyka demograficzna

W badaniach uczestniczyli chorzy o średniej wieku około 40 lat (zakres: 39-40,3). Blisko 40% włączonej do ramion BUD/FM pMDI i BUD/FM DPI populacji stanowili mężczyźni (w zależności od badania od 38,8% do 41,9%), natomiast w ramienia BUD pMDI w próbie *Morice 2007* stanowili oni jedynie 31,3%. Autorzy żadnej z publikacji nie podali informacji na temat odsetka osób poszczególnych ras uczestniczących w badaniach.

Charakterystyka kliniczna

Mediana czasu od diagnozy astmy oskrzelowej była zbliżona w obu badaniach – w próbie *Morice 2007* wynosiła ona średnio 9 lat (zakres 8-10 lat), natomiast w próbie *Morice 2008* 11 lat (zakres 10-12 lat).

W ocenie nasilenia objawów astmy w momencie włączenia do próby *Morice 2007* chorzy uzyskiwali wynik w zakresie od 1,9 do 2,1. Odsetek nocy z przebudzeniami u tych pacjentów wynosił średnio 31,5% (w zakresie 29,2% do 33,1%), natomiast dni wolnych od objawów astmy średnio 11% (w zakresie 10-12%). W badaniu *Morice 2008* nie przedstawiono tego typu danych.

Włączenie do badania osób palących było dopuszczalne jedynie w próbie *Morice 2007* – średni odsetek palaczy w ramionach interwencji i komparatorów wynosił 5,6%.

Wcześniejsze leczenie

Zarówno w próbie *Morice 2007*, jak i *Morice 2008* pacjenci w momencie włączenia do badania stosowali glikokortykosteroidy wziewne. Średnia dobową dawką ICS mieściła się w zakresie 759-776 µg/dzień dla próby *Morice 2007* i 686-694 µg/dzień dla próby *Morice 2008*. Dodatkowo, autorzy publikacji *Morice 2007* przedstawili dane dotyczące stosowania innych leków wziewnych. W okresie przed randomizacją stosowania wziewnych LABA wymagało około 14% pacjentów ze wszystkich grup. Odsetek dni wolnych od stosowania leków ratunkowych w momencie włączenia do tej próby wyniósł średnio 31%, przy czym każdy pacjent otrzymywał średnio 2 inhalacje tymi lekami/dzień.

Ocena parametrów spirometrycznych

Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w badaniu *Morice 2007* wynosiła 70,33% wartości należnej (zakres: 69%-71%) i była niższa od odnotowywanej w próbie *Morice 2008* (zakres 79,9%-80,3%). W momencie włączenia do badania *Morice 2008* chorym wykonywano spirometryczną próbę rozkurczową – chorzy w obu grupach osiągnęli odwracalność FEV1 na poziomie 24%. Autorzy próby *Morice 2007* przedstawili informacje dotyczące średniej porannej wartości PEF, która mieściła się w zakresie 318-326 l/min.

Ocena jakości życia

Jakość życia zależną od zdrowia oceniano w badaniu *Morice 2007* za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire standardised version*) – średnie wyniki uzyskiwane przez chorych ze wszystkich grup mieściły się w zakresie 4,62-4,80.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki populacji włączonej do poszczególnych badań.

Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI	BUD pMDI
Liczba chorych [N]			
Morice 2007	234	229	217
Morice 2008	446	227	
Średni wiek (zakres) [lata]			
Morice 2007	40 (12-78) ¹	39 (11-78)	40 (12-79)
Morice 2008	40,3 (12-85)	40,0 (12-79)	
Liczba mężczyzn, n (%)			
Morice 2007	94 (40,2%)	89 (38,9%)	68 (31,3%)
Morice 2008	173 (38,8%)	95 (41,9%)	
Rasa biała, n (%)			
Morice 2007	bd.	bd.	bd.
Morice 2008	bd.	bd.	
Mediana czasu od diagnozy astmy (zakres) [lata]			
Morice 2007	8 (1-58)	9 (1-63)	10 (0-70)
Morice 2008	10 (0-66)	12 (1-63)	
Liczba palaczy, n (%)			
Morice 2007	13 (5,6%)	11 (4,8%)	14 (6,5%)
Morice 2008	bd.	bd.	
Średnia dawka ICS (zakres) [µg/dzień]			
Morice 2007	776 (400-1600)	774 (500-1600)	759 (400-1600)
Morice 2008	686 (200-1600)	694 (200-1600)	
Stosowanie wziewnych LABA w momencie włączenia do badania, n (%)			
Morice 2007	30 (12,8%)	33 (14,4%)	32 (14,7%)
Morice 2008	bd.	bd.	
Stosowanie leków ratunkowych w momencie włączenia do badania, (zakres) [inhalacja/dzień]			
Morice 2007	2,1 (0,0-11,4)	1,8 (0,0-11,3)	2,0 (0,0-14,5)
Morice 2008	bd.	bd.	
Odsetek dni wolnych od stosowania leków ratunkowych w momencie włączenia do badania, (zakres)			
Morice 2007	29 (0-100)	34 (0-100)	29 (0-100)
Morice 2008	bd.	bd.	
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: % wartości należnej (zakres)			

	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI	BUD pMDI
<i>Morice 2007</i>	71 (39-92)	69 (50-90)	71 (45-91)
<i>Morice 2008</i>	80,3 (42-165)	79,9 (46-157)	
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (zakres)			
<i>Morice 2007</i>	2,07 (0,94-4,12)	2,09 (1,05-3,75)	2,01 (0,85-4,25)
<i>Morice 2008</i>	2,47 (0,71-6,57)	2,52 (1,05-7,38)	
Odwracalność FEV1 w %			
<i>Morice 2007</i>	bd.	bd.	bd.
<i>Morice 2008</i>	24	24	
Średnia poranna wartość PEF (zakres) [l/min]			
<i>Morice 2007</i>	326 (89-715)	321 (93-668)	318 (109-638)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	
Całkowita ocena objawów astmy (zakres) [w skali 0-6]			
<i>Morice 2007</i>	1,9 (0,0-5,3)	2,0 (0,0-6,0)	2,1 (0,4-5,7)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	
Odsetek nocy z przebudzeniami (zakres)			
<i>Morice 2007</i>	29,2 (0-100)	32,1 (0-100)	33,1 (0-100)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	
Odsetek dni wolnych od objawów astmy (zakres)			
<i>Morice 2007</i>	12 (0-100)	12 (0-100)	10 (0-80)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	
Odsetek dni z kontrolą objawów astmy (zakres)			
<i>Morice 2007</i>	10 (0-100)	10 (0-89)	8 (0-80)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	
Średni wynik oceny jakości życia ocenianej wg kwestionariusza AQLQ(S) (zakres) [w skali 1-7]			
<i>Morice 2007</i>	4,70 (1,4-7,0)	4,62 (1,8-7,0)	4,80 (1,8-6,8)
<i>Morice 2008</i>	bd.	bd.	

1 w tym jeden pacjent w wieku 11 lat 354 dni w momencie wizyty kwalifikacyjnej;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 200 µg × 2 inh. BID.

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We włączonych próbach ocenianą interwencję stanowił produkt leczniczy Symbicort (budezonid + formoterol), aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w dawce (160 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, podawany dwa razy dziennie (BID), każdorazowo w dwóch inhalacjach (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID). Lek ten w obu próbach porównywano z produktem leczniczym zawierającym budezonid + formoterol, aerozol inhalacyjny w inhalatorze proszkowym (DPI, z ang. *dry powder inhaler*) w dawce (160 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, podawany dwa razy dziennie (BID), każdorazowo w dwóch inhalacjach (BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID), a w próbie *Morice 2007* dodatkowo z budezonidem w postaci inhalatora pMDI w dawce 200 µg/dawkę inhalacyjną podawanym dwa razy dziennie (BID), każdorazowo w dwóch inhalacjach (BUD pMDI 200 µg × 2 inh. BID).

W próbie *Morice 2007* w schemacie badania zaplanowano 2-tygodniowy okres wprowadzający (*run-in*). W czasie jego trwania niedozwolone było dalsze stosowanie LABA lub skojarzenia ICS/LABA (począwszy od momentu na 3 dni przed 1 wizytą) oraz SABA (na 6 godzin przed 1 wizytą). W okresie badania (obejmującym okres wprowadzający oraz okres leczenia) niedozwolone było stosowanie β₂-agonistów lub innych leków łagodzących objawy oraz leków stosowanych w spirometrycznych próbach rozkurczowych, jednak możliwe było przyjmowanie ICS u chorych, którzy wcześniej stosowali ich skojarzenie z LABA.

Autorzy publikacji *Morice 2008* zaznaczyli jedynie, że w okresie trwania badania oprócz leków stosowanych w ramionach interwencji i komparatora, pacjenci mogli doraźnie stosować SABA (terbutalina w dawce 0,5 mg/inhalację).

Tabela 20. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.

Badanie	Oceniane grupy leczenia	Dodatkowe leczenie
Morice 2007	<p><u>Etapy badania</u>: 2-tyg. okres wprowadzający (<i>run-in</i>, wizyta 1), randomizacja, 12-tygodniowy okres leczenia (wizyty 2-5)</p> <p><u>Okres wprowadzający (<i>run-in</i>)</u>: zaprzestanie przyjmowania LABA lub ICS/LABA na 3 dni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; dopuszczano stosowanie wyłącznie ICS w stabilnej dawce; zaprzestanie przyjmowania SABA na 6 godzin przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego.</p> <p>W trakcie badania (<i>run-in</i> + okres leczenia): niedozwolone stosowanie β₂-agonistów lub innych leków łagodzących objawy oraz</p>	<p><u>Dozwolone</u> w okresie wprowadzającym (<i>run-in</i>): stosowanie ICS w stabilnej dawce</p> <p><u>Zabronione</u> w trakcie badania <i>run-in</i> + okres leczenia stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β₂-agonistów lub innych leków łagodzących objawy • leków stosowanych w spirometrycznych próbach rozkurczowych

Badanie	Oceniane grupy leczenia	Dodatkowe leczenie
	<p>leków stosowanych w spirometrycznych próbach rozkurczowych.</p> <p>Chorzy w wyniku randomizacji w czasie 10-14 dnia okresu wprowadzającego włączani do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID • BUD/FM DPI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID • BUD pMDI (Pulmicort® pMDI) 200 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 400 µg) BID 	
Morice 2008, SD-039-0715	<p><u>Etapy badania:</u> 52-tygodniowy okres leczenia</p> <p>Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID • BUD/FM DPI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID <p>Dozwolone było dorażne stosowanie SABA (terbutalina w dawce 0,5 mg/inhalację).</p>	<p><u>Dozwolone:</u> dorażne stosowanie SABA (terbutalina w dawce 0,5 mg/inhalację)</p> <p><u>Zabronione:</u> bd.</p>

7.4 Skuteczność kliniczna

Niniejszy opis stanowi poszerzoną ocenę równoważności terapeutycznej pMDI vs DPI, którą przeprowadzono w poszerzonej populacji pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc, przebiegającymi z obturacją.

Celem badania *Morice 2008* była długoterminowa (52 tygodnie) ocena bezpieczeństwa, parametry skuteczności analizowano dodatkowo – przedstawiono informacje na temat zmian FEV₁ i kontroli zaostrzeń. Z kolei w próbie *Morice 2007* w okresie 12 tygodni starano się wykazać równoważność terapeutyczną (*therapeutic equivalence*) skojarzenia budezonidu + formoterolu w zależności od rodzaju użytego inhalatora (pMDI vs DPI). Przyjęto, że kryterium równoważności terapeutycznej będzie spełnione jeśli 95% CI dla średniej różnicy porannego PEF będzie znajdował się w określonym wcześniej zakresie od -15 do 15 l/min. Ponadto w badaniu tym oceniono także inne parametry spirometryczne, objawy astmy, kontrolę choroby oraz jakość życia.

Z analizowanych badań wypisywano jedynie wyniki dotyczące porównania budezonidu i formoterolu podawanych jednocześnie z użyciem inhalatora pMDI z takim samym skojarzeniem aplikowanym pacjentom za pomocą inhalatora DPI. Oddzielnie wypisano punkty końcowe, które stanowiły główną ocenę badań, a także te, które powtarzały się w obu analizowanych próbach – pozostałe opisano w zbiorczych tabelach osobno dla każdego z badań.

Z każdego z badań przedstawiono dostępne dane zamieszczone w publikacjach albo suplementach, nie odczytywano wartości z wykresów (chyba że na wykresie podano liczbową wartość). Istotność statystyczną dla poszczególnych porównań przedstawiono zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacjach. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

7.4.1 Zmiana w porannej wartości PEF [l/min]

Analizę powyższego punktu końcowego przedstawiono tylko w badaniu *Morice 2007*, dla którego był on głównym punktem końcowym. Autorzy próby zaznaczyli, że zarówno budesonid/formoterol pMDI, jak i budesonid/formoterol DPI istotnie poprawiał poranną wartość szczytowego przepływu wydechowego (PEF, z ang. *peak expiratory flow*) (dla obu $p < 0,001$). Ponadto stwierdzono, że oba rodzaje inhalatorów były terapeutycznie równoważne (*therapeutically equivalent*) pod względem zmian w porannym PEF w odniesieniu do wartości wyjściowych (zarówno dla populacji ITT, jak i PP). Szczegółową ocenę porannego szczytowego przepływu wydechowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena porannego PEF, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2007*.

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI
Dopasowana MD (populacja ITT) w ocenie porannego PEF [l/min]	-2,8 (95% CI: -10,4; 4,9**), $p = 0,48$
Dopasowana MD (populacja PP*) w ocenie porannego PEF [l/min]	-4,9 (95% CI: -12,8; 3,0**), $p = 0,22$

* bez pacjentów, którzy złamali kryteria włączenia/wykluczenia lub randomizacji;

** równoważność terapeutyczna była stwierdzana, kiedy 95% CI dla średniej różnicy między BUD/FM pMDI a BUD/FM DPI mieścił się w zakresie -15 do 15 l/min.

7.4.2 Zmiana FEV₁ po podaniu leku [l]

W obu analizowanych badaniach podano, że zarówno budesonid/formoterol pMDI, jak i budesonid/formoterol DPI zwiększał natężoną objętość wydechową pierwszo-sekundową (z ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) – nie stwierdzono istotnych różnic między tymi rodzajami inhalatorów. Tylko w próbie *Morice 2008* podano szczegółowe informacje na temat zmian FEV₁ i różnic między analizowanymi interwencjami – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena FEV₁ po podaniu leku, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badania *Morice 2007* i *Morice 2008*.

Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [l]	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI	p
<i>Morice 2007</i>	bd.	bd.	NS
<i>Morice 2008</i>	0,271	0,290	0,58

7.4.3 Ocena pozostałych punktów końcowych skuteczności w badaniu *Morice 2007*

W poniższej tabeli zestawiono analizę pozostałych parametrów spirometrycznych i innych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym oceny jakości życia z wykorzystaniem skali AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*), ocenionych w próbie *Morice 2007*. Wartości istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 23. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2007*.

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI*	BUD/FM DPI*	p
wieczorny PEF [l/min]	24,3	25,1	NS
zużycie leków ratunkowych (<i>reliever medication</i>) [liczba inhalacji/24 godz.]	-0,94	-0,92	NS
odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (<i>reliever medication</i>) [%]	30,8	31,1	NS
całkowita punktacja oceniająca objawy astmy (0-6 pkt.) [pkt.]	-0,70	-0,84	NS
odsetek nocy z przebudzeniami [%]	-16,5	-15,5	NS
odsetek dni bez objawów choroby [%]	28,0	34,2	< 0,05
odsetek dni z kontrolą astmy [%]	26,5	33,1	< 0,05
ogólna punktacja skali AQLQ [pkt.]	0,65	0,76	NS
odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (o $\geq 0,5$ jednostki) ogólnej punktacji skali AQLQ [%]	52%	56%	bd.

* liczebności grup – 233 w grupie BUD/FM pMDI i 229 w grupie BUD/FM DPI (w publikacji nie sprecyzowano liczebności dla oceny jakości życia); przedstawione wartości (z wyjątkiem ostatniego w tabeli punktu końcowego) oznaczają zmianę od wartości początkowej (okres *run-in*).

W większości punktów końcowych ocenionych w próbie *Morice 2007* nie stwierdzono istotnych różnic między budezonidem/formoterolem pMDI, a tym samym skojarzeniem podawanym za pomocą inhalatora suchego proszku. Także podobny odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę ogólnej punktacji skali AQLQ, odpowiednio 52% vs 56%. Jedynie odsetek dni bez objawów choroby, a także odsetek dni z kontrolą astmy był nieznacznie, ale znamienne większy podczas terapii budezonidem/formoterolem DPI (dla obu $p < 0,05$).

7.4.4 Ocena pozostałych punktów końcowych skuteczności w badaniu *Morice 2008*

Poza oceną FEV₁, w próbie *Morice 2008* przedstawiono także analizę ciężkich zaostrzeń astmy. Autorzy próby podali, że czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy (*severe asthma exacerbation*; definiowanego jako wystąpienie objawów astmy wymagających doustnych sterydów i/lub hospitalizacji pacjenta albo jego wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym), określony jako liczba dni od 1. wizyty do daty pierwszego zastosowania doustnych sterydów lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym, nie różnił się istotnie między budezonidem/formoterolem pMDI a DPI. Pozostałe szczegółowe punkty końcowe opisujące obserwowane zaostrzenia astmy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie *Morice 2008*.

Punkt końcowy	BUD/FM pMDI*	BUD/FM DPI*	RR (95% CI), p**	RD (95% CI)**
liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy (%)/liczba zdarzeń/liczba zdarzeń na pacjenta	48 (11%)/64/0,143 [^]	29 (13%)/43/0,189 [^]	0,84 (0,55; 1,30) p = 0,4370	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4488
liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów (%)/liczba zdarzeń	37 (8%)/49	20 (9%)/26	0,94 (0,56; 1,58) p = 0,8205	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8222
liczba chorych wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (%)/liczba zdarzeń	4 (1%)/4	4 (2%)/4	0,51 (0,13; 2,02) p = 0,3363	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3776
liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów oraz hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (%)/liczba zdarzeń	11 (2%)/11	9 (4%)/13	0,62 (0,26; 1,48) p = 0,2828	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3142

* liczebności grup – 446 w grupie BUD/FM pMDI i 227 w grupie BUD/FM DPI;

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w publikacji przedstawiono również inne dane w postaci odpowiednio 0,13 vs 0,17 (p = 0,14) – przyjęto jednak, że z uwagi na podaną liczbę zdarzeń oraz liczbę pacjentów w grupach, poprawne są wyniki zamieszczone w tabeli 5 z publikacji.

Jak podano w próbie *Morice 2008*, częstość ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta nie różniła się między budezonidem i formoterolem podawanym jednocześnie za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem w porównaniu do podania tego skojarzenia z użyciem inhalatora suchego proszku, p = 0,14. Przeprowadzone obliczenia wykazały także brak istotnych różnic w ryzyku występowania ciężkich zaostrzeń astmy, konieczności zastosowania doustnych sterydów, hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie.

7.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa w obydwu badaniach prowadzona była w populacji dzieci i dorosłych w wieku ≥ 12 lat, chorych na astmę. W *Morice 2007* podano, że analizowano dane tych pacjentów, dla których dostępne były dane po randomizacji, natomiast w *Morice 2008* dane pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku. W badaniach porównywano bezpieczeństwo BUD/FM pMDI w postaci zawiesiny inhalacyjnej w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) z BUD/FM w postaci proszku w inhalatorze (DPI, z ang. *dry powder inhaler*), a w próbie *Morice 2007* dodatkowo z BUD pMDI. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa BUD pMDI nie są przedmiotem oceny niniejszego raportu i nie zostaną w nim uwzględnione. Zdecydowano przeprowadzić metaanalizę wyników uzyskanych w obydwu próbach ze względu na jednorodność charakterystyki populacji i interwencji, należy jednak podkreślić różnicę w okresie obserwacji chorych – 3 miesiące (*Morice 2007*) vs 12 miesięcy (*Morice 2008*).

Należy zaznaczyć, że w badaniu *Morice 2008* długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa BUD/FM pMDI w porównaniu do BUD/FM DPI powyżej 52 tygodni stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.

7.6 Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania AEs ogółem oraz poszczególnych, najczęściej występujących AEs. Autorzy badania *Morice 2007* przedstawili wyniki dla AEs, które odnotowano u ≥ 10 pacjentów, natomiast w *Morice 2008* nie podano takiej informacji.

Tabela 25. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort pMDI w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na astmę.

AEs	Morice 2007 [^] 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	BUD/FM pMDI N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*† NNT/NNH*† model, p*
Najczęściej występujące AEs							
≥1 AEs	70 (30%) [#]	66 (29%) [#]	1,09 (0,82; 1,44); p=0,5517 0,03 (-0,06; 0,11); p=0,5515	332 (74%)	175 (77%)	0,97 (0,88; 1,06); p = 0,4424 -0,03 (-0,09; 0,04); p = 0,4446	0,99 (0,90; 1,09) p=0,8786 model fixed, p=0,3753
Zapalenie nosa i gardła	4 (2%)	6 (3%)	0,68 (0,20; 2,39); p=0,5529 -0,01 (-0,04; 0,02); p=0,5493	37 (8%)	25 (11%)	0,75 (0,47; 1,22); p = 0,2489 -0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2682	0,74 (0,47; 1,17) p=0,1954 model fixed, p=0,8888
Zakażenie górných dróg oddechowych	7 (3%)	9 (4%)	0,80 (0,30; 2,11); p=0,6498 -0,01 (-0,04; 0,03); p=0,6485	72 (16%)	33 (15%)	1,11 (0,76; 1,62); p = 0,5886 0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5819	1,06 (0,74; 1,51) p=0,7550 model fixed, p=0,5350
Zapalenie gardła	4 (2%)	8 (3%)	0,51 (0,16; 1,68); p=0,2706 -0,02 (-0,05; 0,01); p=0,2584	41 (9%)	27 (12%)	0,77 (0,49; 1,22); p = 0,2710 -0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2889	0,73 (0,47; 1,11) p=0,1422 model fixed, p=0,5275
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (1%)	4 (2%)	0,51 (0,09; 2,78); p=0,4388 -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4277	bd.	bd.	bd.	n.d.
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)	1,03 (0,26; 4,06); p = 0,9698 0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9698	62 (14%)	28 (12%)	1,13 (0,74; 1,71); p = 0,5738 0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5659	1,12 (0,75; 1,67) p=0,5855 model fixed, p=0,8989
Grypa	4 (2%)	2 (1%)	2,05 (0,38; 11,10); p = 0,4032 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3944	36 (8%)	23 (10%)	0,80 (0,48; 1,31); p = 0,3711 -0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,3871	0,87 (0,54; 1,40) p=0,5745 model fixed, p=0,2905
Świszczący oddech	2 (1%)	3 (1%)	0,68 (0,12; 4,06); p = 0,6765 0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,6737	bd.	bd.	bd.	n.d.

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

AEs	Morice 2007 [^] 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI N=223	BUD/FM DPI N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	BUD/FM pMDI N=446	BUD/FM DPI N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*† NNT/NNH*† model, p*
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)	0,41 (0,08; 2,10); p = 0,2845 -0,01 (-0,04; 0,01); p = 0,2648	bd.	bd.	bd.	n.d.
Kaszel	3 (1%)	2 (1%)	1,54 (0,26; 9,13); p = 0,6342 0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,6324	bd.	bd.	bd.	n.d.
Zaostrzenie astmy	1 (<0,5%)	2 (1%)	0,51 (0,05; 5,62); p = 0,5851 0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,5763	26 (6%)	15 (7%)	0,88 (0,48; 1,63); p = 0,6896 -0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,6953	0,85 (0,47; 1,54) p=0,5893 model fixed, p=0,6675
Nieżyt nosa	bd.	bd.	bd.	29 (7%)	18 (8%)	0,82 (0,47; 1,44); p = 0,4920 -0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5048	n.d.
Zapalenie oskrzeli	bd.	bd.	bd.	21 (5%)	14 (6%)	0,76 (0,40; 1,47); p = 0,4208 -0,01 (-0,05; 0,02); p = 0,4391	n.d.
Alergiczny nieżyt nosa	bd.	bd.	bd.	27 (6%)	12 (5%)	1,15 (0,59; 2,22); p = 0,6877 0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,6808	n.d.
Zapalenie zatok	bd.	bd.	bd.	31 (7%)	10 (4%)	1,58 (0,79; 3,16); p = 0,1982 0,03 (-0,01; 0,06); p = 0,1615	n.d.

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

n.d. nie dotyczy

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w próbie *Morice 2007* najczęściej występujące AEs to te, które wystąpiły u ≥ 10 pacjentów;

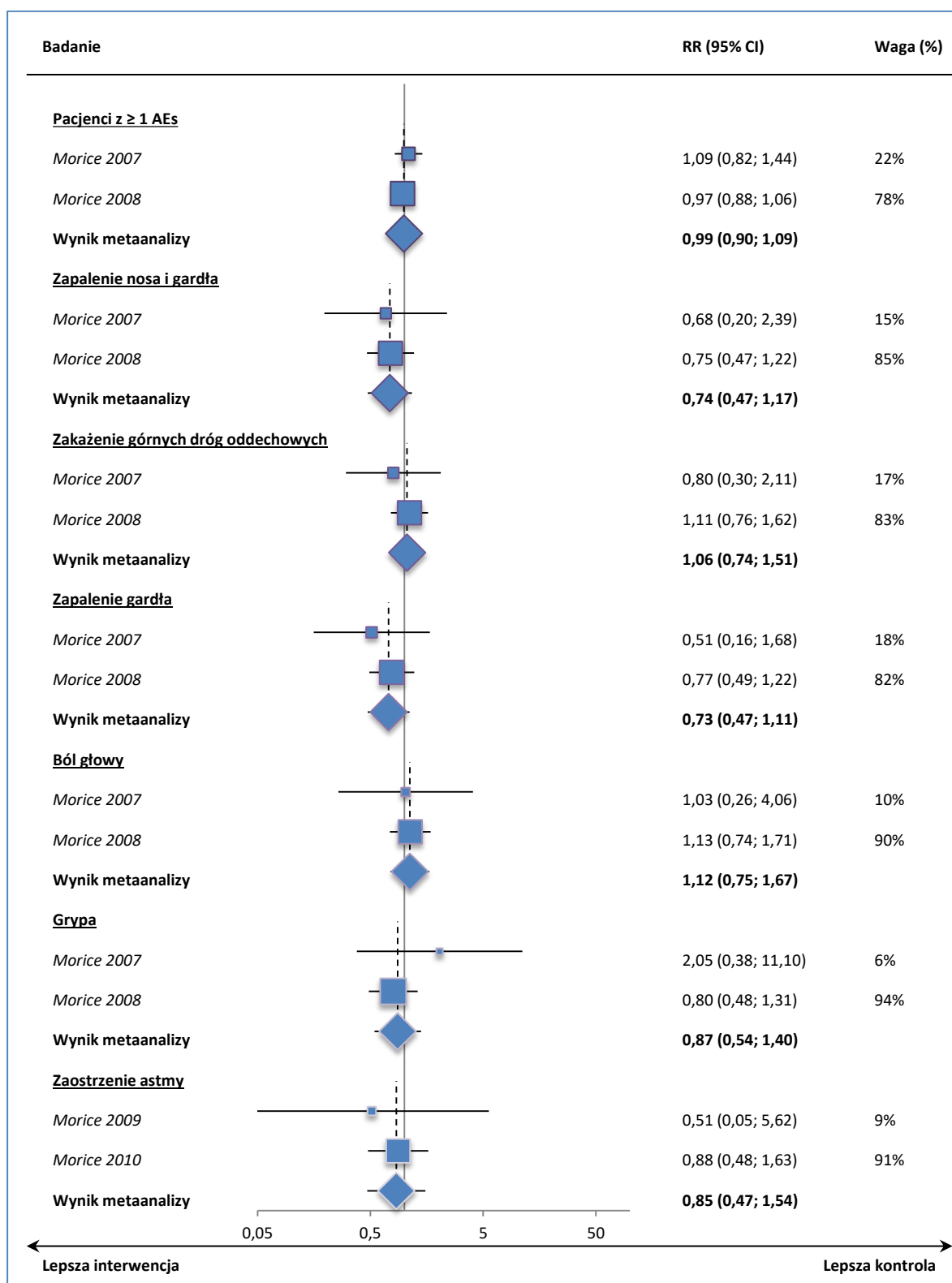
większość AEs miała nasilenie łagodne lub umiarkowane;

† parametr obliczony tylko w przypadku istotnych różnic między grupami.

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wykres 4. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem; Symbicort pMDI w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę oskrzelową.



Ogółem, w próbie *Morice 2007* w obu grupach zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% badanych, natomiast w próbie *Morice 2008* u > 70%. Różnica w częstości raportowanych AEs pomiędzy badaniami mogła wynikać z czterokrotnie dłuższego czasu trwania terapii w próbie *Morice 2008* w porównaniu do *Morice 2007*: 12 mies. vs 3 mies. W obu próbach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI w częstości oraz nasileniu zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych AEs. Zdarzenia niepożądane raportowane u największego odsetka chorych to zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy (*Morice 2008*).

W próbie *Morice 2007* zaznaczono, że większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany, w *Morice 2008* nie podano takiej informacji.

7.7 Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z miejscowym działaniem kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptora β_2 -adrenergicznego

W obu badaniach oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla rozpatrywanych grup leków – wziewnych kortykosteroidów (ICS, z ang. *inhaled corticosteroid*) i leków β_2 -adrenergicznych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs związane z stosowaniem ICS i β_2 -mimetyków; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.

TREAS	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI, N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI, N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*† NNT/NNH*† model, p*
AEs związane z ICS							
Chrypka	1 (<0,5%)	2 (1%)	0,51 (0,05; 5,62); p=0,5851 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5763	15 (3%)	5 (2%)	1,53 (0,56; 4,15); p=0,4065 0,01 (-0,01; 0,04); p=0,3702	1,29 (0,52; 3,20) p=0,5764 model fixed, p=0,4102
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)	0,41 (0,08; 2,10); p=0,2845 -0,01 (-0,04; 0,01); p=0,2648	19 (4%)	4 (2%)	2,42 (0,83; 7,02); p=0,1047 0,02 (0,00; 0,05); p=0,0537	1,11 (0,20; 6,24) p=0,9023 model random, p=0,0743
AEs związane z β_2-mimetykami							
Drżenia	0 (0%)	2 (1%)	0,21 (0,01; 4,25); p=0,3060 -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,2461	4 (1%)	4 (2%)	0,51 (0,13; 2,02); p=0,3363 -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,3776	0,41 (0,12; 1,43) p=0,1631 model fixed, p=0,5882
Kołatanie serca	1 (<0,5%)	6 (3%)	0,17 (0,02; 1,41); p=0,1009 -0,02 (-0,04; 0,00); p=0,0582	21 (5%)	6 (3%)	1,78 (0,73; 4,35); p=0,2051 0,02 (-0,01; 0,05); p=0,1580	0,67 (0,07; 6,65) p=0,7347 model random, p=0,0425
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)	1,03 (0,26; 4,06); p=0,9698 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9698	bd.	bd.	bd.	n.d.
Tachykardia	bd.	bd.	bd.	4 (1%)	2 (1%)	1,02 (0,19; 5,52); p=0,9835 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,9835	n.d.

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

n.d. nie dotyczy

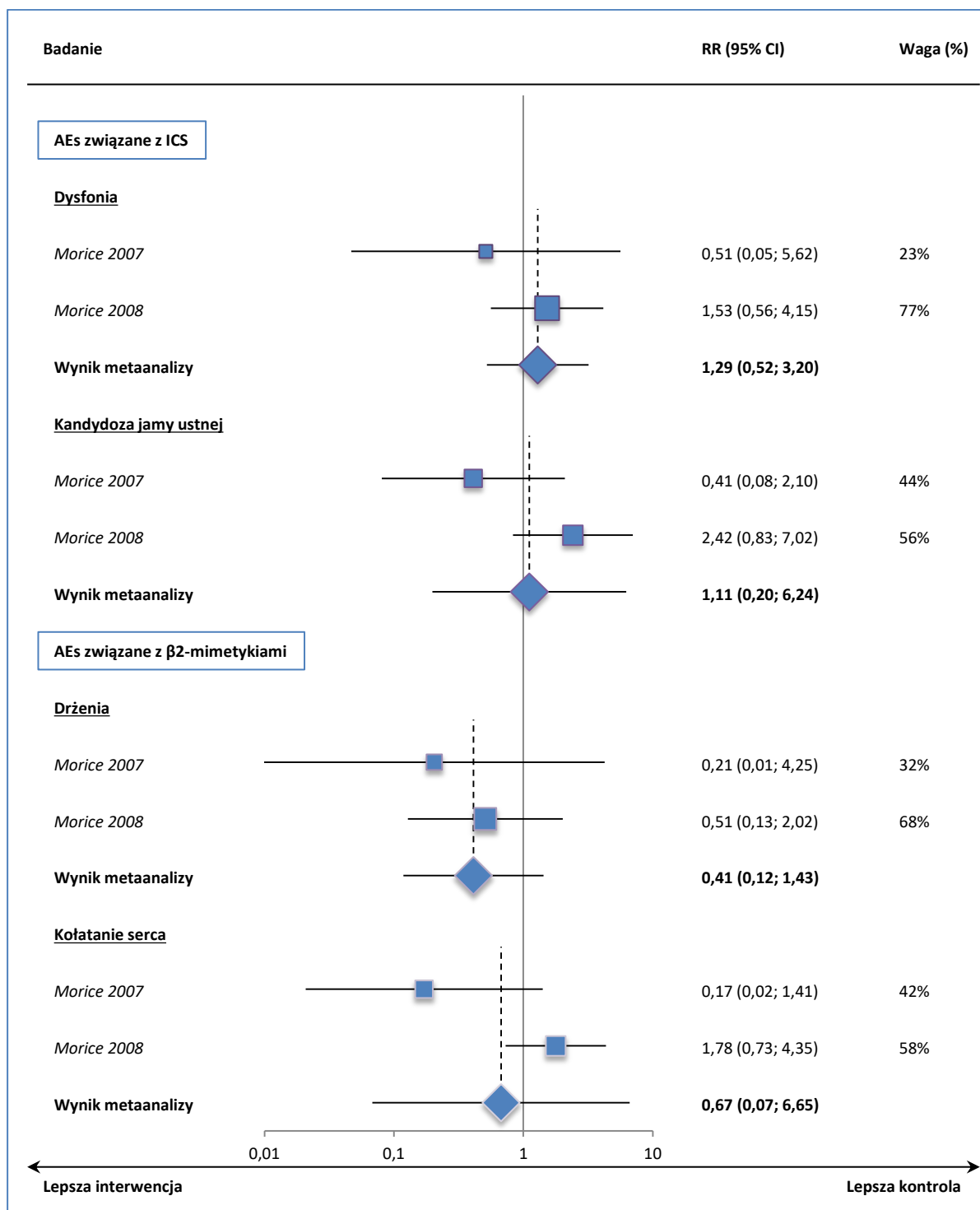
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† parametr obliczony tylko w przypadku istotnych różnic między grupami.

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wykres 5. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs związane z stosowaniem ICS i β 2-mimetyków; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.



Spośród miejscowych AEs związanych ze stosowaniem ICS wymieniono chrypkę oraz kandydozę jamy ustnej, które wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych w obu próbach: od poniżej 0,5% w próbie Mo-

rice 2007 do 3% w próbie Morice 2008. Spośród AEs związanych z lekami β_2 -adrenergicznymi odnotowano drżenia, kołatanie serca, ból głowy oraz tachykardię. Odsetki chorych z poszczególnymi AEs nie przekroczyły 6%. W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości opisywanych AEs.

7.8 Zgony

W obydwu badaniach nie odnotowano żadnego zgonu.

Tabela 27. Odsetek zgonów; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.

AEs	Morice 2007 3 mies.					Morice 2008 12 mies.				
	N	BUD/FM pMDI	N	BUD/FM DPI	RR (95% CI)*	N	BUD/FM pMDI	N	BUD/FM DPI	RR (95% CI)*
Zgony	223	0 (0%)	229	0 (0%)	NS	446	0 (0%)	227	0 (0%)	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.9 Zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs

W obu próbach odnotowano zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania udziału w badaniu. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.

AEs	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI, N=229	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI, N=227	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p* NNT/NNH*†	RR (95% CI); p* RD (95% CI); p*† NNT/NNH*† model, p*
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	11 (4,93%*)	4 (1,75%*)	2,82 (0,91; 8,74); p=0,0716 0,03 (0,00; 0,06); p=0,0592	12 (3%)	2 (1%)	3,05 (0,69; 13,53); p=0,1415 0,02 (0,00; 0,04); p=0,0664	2,92 (1,18; 7,20); p=0,0203 0,02 (0,01; 0,04); p=0,0089 42 (24; 167) model fixed, p=0,9343
Najczęstsze AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu							
Chrypka	bd.	bd.	bd.	3 (0,7%*)	0 (0%)	3,57 (0,19; 68,83); p=0,3992 0,01 (0,00; 0,02); p=0,1953	n.d.
Zaostrzenie astmy	1^ (0,45%*)	2^ (0,87%*)	0,51 (0,05; 5,62); p=0,5851 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5763	bd.	bd.	bd.	n.d.

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

n.d. nie dotyczy

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

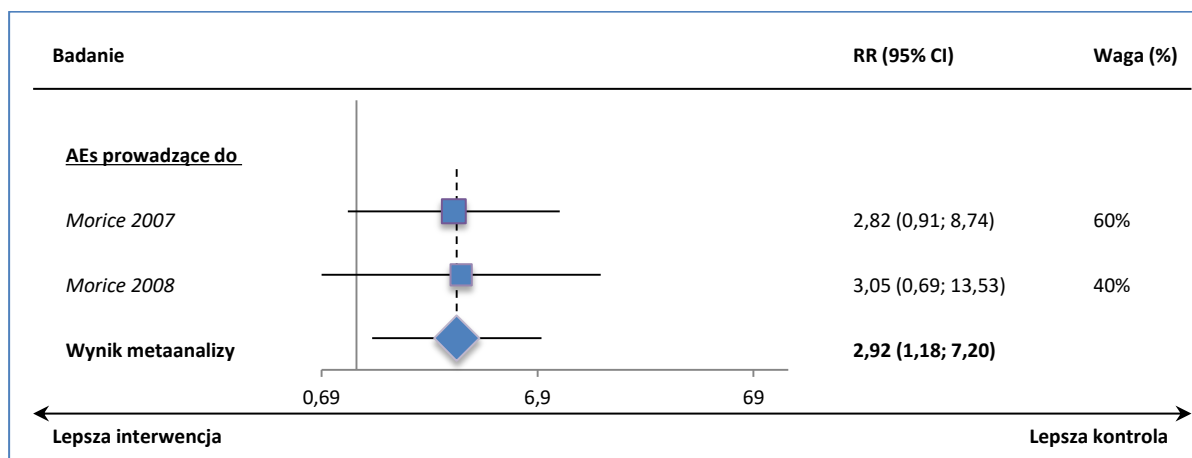
^ pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia to nudności, drżenie (z ang. tremor), kołatania serca oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych;

† parametr obliczony tylko w przypadku istotnych różnic między grupami.

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wykres 3. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę; wyniki metaanalizy.



Spośród chorych leczonych BUD/FM za pomocą inhalatora pMDI, z powodu AEs terapię przerwało około 5% chorych w próbie *Morice 2007* i 3% w *Morice 2008*, natomiast u chorych otrzymujących drugą interwencję (BUD/FM DPI) AEs doprowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio około 2% oraz 1% pacjentów. Zaobserwowano istotną różnicę pomiędzy ocenianymi grupami – chorzy leczeni BUD/FM pMDI przerywali badanie z powodu AEs około 3 razy częściej, RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20), p = 0,0203. Spośród AEs najczęściej prowadzących do przerwania leczenia w badaniu *Morice 2007* wymieniono zaostrenie astmy, która wystąpiła w obu grupach u mniej niż 1% chorych, a w próbie *Morice 2008* chrypkę, która była przyczyną przerwania leczenia u < 1% chorych leczonych BUD/FM pMDI (w grupie BUD/FM DPI nie odnotowano przerwania leczenia z tego powodu). Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia to nudności, drżenie, kołatania serca oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych (*Morice 2007*).

7.10 Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs)

W obu badaniach przedstawiono informacje na temat występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), a w badaniu *Morice 2008* przedstawiono dodatkowo dane odnośnie najczęściej występującego SAE. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.

Okres obserwacji-	Morice 2007 3 mies.			Morice 2008 12 mies.			Metaanaliza
	BUD/FM pMDI, N=223	BUD/FM DPI, N=229	RR (95% CI); p ^{a*} RD (95% CI); p ^{o*} NNT/NNH ^{o*}	BUD/FM pMDI, N=446	BUD/FM DPI, N=227	RR (95% CI); p ^{a*} RD (95% CI); p ^{o*} NNT/NNH ^{o*}	RR (95% CI) ;p [*] model, p ^{o*}
SAEs	2 [^] (0,9%*)	0 (0%)	5,13 (0,25; 106,34); p=0,2901 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,2418	32 [#] (7,2%*)	15 [†] (6,61%*)	1,09 (0,60; 1,96); p=0,7853 0,01 (-0,03; 0,05); p=0,7824	1,18 (0,67; 2,10) p=0,5637 model fixed, p=0,3216
Najczęściej występujące SAEs							
Zaostrzenie astmy	bd.	bd.	bd.	8 (2%)	6 (3%)	0,68 (0,24; 1,93); p=0,4677 -0,01 (-0,03; 0,02); p=0,4920	n.d.

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

n.d. nie dotyczy;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

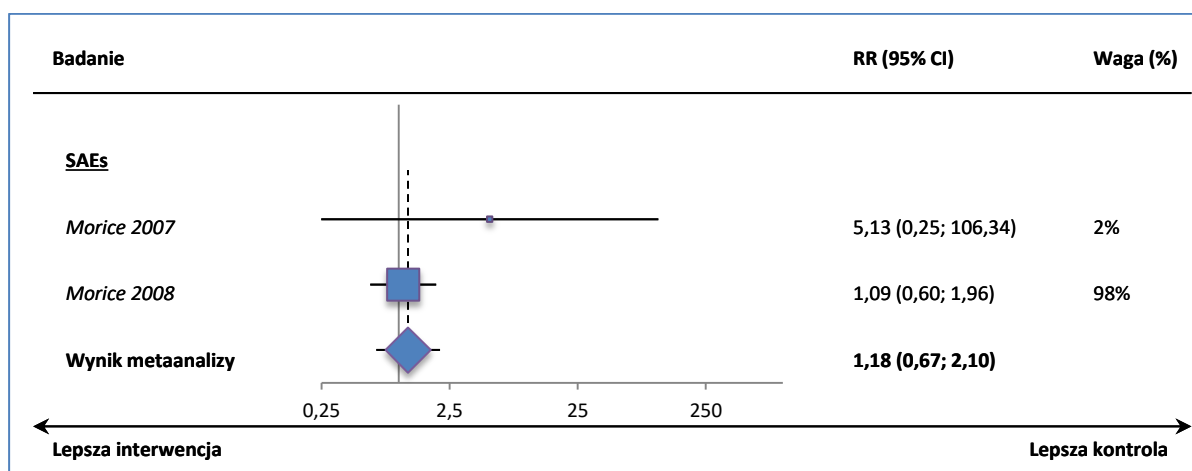
^o dotyczy istotności statystycznej parametru względnego RR;

^o dotyczy istotności statystycznej parametru bezwzględnego RD;

^o dotyczy istotności statystycznej heterogeniczności pomiędzy grupami;

^o parametr obliczony tylko w przypadku istotnych różnic między grupami.

Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs (SAEs); Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę oskrzelową.



Zarówno w badaniu *Morice 2007* jak i *Morice 2008* nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach chorych z SAEs pomiędzy ocenianymi grupami. W próbie *Morice 2008* najczęściej występującym SAE było zaostrenie astmy, które wystąpiło u 2% i 3% chorych, odpowiednio w grupach BUD/FM pMDI i BUD/FM DPI.

Ogółem, w próbie *Morice 2008* w grupie BUD/FM pMDI, odnotowano 44 SAEs, w tym 2 związane z ocenianym lekiem: tachykardię nadkomorową oraz tachykardię komorową oraz 28 SAEs w grupie BUD/FM DPI, w tym 1 związane z ocenianym lekiem: arytmie komorową.

W badaniu *Morice 2007* w grupie BUD/FM pMDI jako SAEs wymieniono bardzo obfite przedłużające się krwawienie menstruacyjne oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych, żadne z nich nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnego SAEs w grupie BUD/FM DPI.

7.11 Parametry laboratoryjne i życiowe

Parametry laboratoryjne oraz życiowe oceniono w czasie trwania obu badań. W próbie *Morice 2007* pomiędzy leczonymi grupami chorych nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w zakresie parametrów życiowych i laboratoryjnych, nie podano jednak szczegółowych wyników. W drugiej próbie, *Morice 2008*, przedstawiono dane dotyczące średniego stężenia kortyzolu w osoczu oraz dobowej zbiórce moczu, a także zawartości glukozy w osoczu. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Ocena parametrów laboratoryjnych; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.

AEs-	Morice 2008 12 mies.			
	N	BUD/FM pMDI	N	BUD/FM DPI
Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia (zakres) [mmol/l]^a				
Przed leczeniem	424	277 (10–1280)	217	256 (10–1390)
Po leczeniu	424	268 (10–2970)	217	236 (10–1410)
Stężenie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, średnia (zakres) [mmol/l]‡				
Przed leczeniem	59	46 (7–407)	26	59 (5–441)
Po leczeniu	59	48 (9–546)	26	49 (9–263)
Stężenie glukozy w osoczu, średnia zmiana [mmol/l]†				
Średnia zmiana [mmol/l]	bd.	0,01	bd.	0,17

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID.

^a w analizie wrażliwości z uwzględnieniem dopasowania do kraju i charakterystyk wyjściowych: stosunek średnich (MR, *mean ratio*): 110 %, p = 0,05.

u dużego odsetka pacjentów (501/641, 78%) odnotowano, zarówno na początku jak i na końcu badania, właściwe stężenie kortyzolu w osoczu (≥ 150 nmol/l), natomiast u kolejnych 7% (45 z 641 pacjentów), u których odnotowano na początku badania nieprawidłowe wartości stężenia kortyzolu w osoczu, na końcu badania wyniki były już prawidłowe. Zaznaczono, że w obu grupach chorych (leczonych BUD/FM pMDI oraz BUD/FM DPI) podobne odsetki chorych, którzy mieli nieprawidłowe wartości stężenia kortyzolu w moczu a początku badania, uzyskali prawidłowe wyniki na jego końcu i odwrotnie;

‡ nie odnotowano różnic w 24-h stężeniu kortyzolu w moczu w podgrupie 85 chorych;

† zaznaczono, że odnotowano liczbową różnicę w zakresie tego parametru, brak jednak informacji na temat istotności statystycznej różnicy, której nie można także obliczyć ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów w obu grupach, dla której wykonano pomiary glukozy.

W próbie *Morice 2008* nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy dwoma grupami w zmianach tętna serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. W odniesieniu do parametrów badania EKG, nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach pacjentów ze zmianami w rytmie serca, przewodnictwie, z dodatkowymi skurczami oraz nieprawidłowościami odcinka ST-T. Zaobserwowano niewielką różnicę średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skorygowanym według wzoru Bazetta odstępie QTcb (z ang. *QTc with Bazett's correction*), z większą zmianą w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do BUD/FM DPI: odpowiednio 1,9 ms vs 1,6 ms. Z kolei w ocenie wydłużenia odcinka QTcb od wartości początkowej do największej zaobserwowanej w czasie trwania badania, a także zmiany jego długości na podstawie wzoru z poprawką Fridericia (QTcf) nie odnotowano różnic pomiędzy grupami.

8 POChP – populacja docelowa

8.1 Opis metodyki włączonych badań

Do raportu włączono 5 badań z randomizacją oceniających budesonid z formoterolem podawane w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI) w dawkowaniu dwie inhalacje dwa razy dziennie (BID) 160 µg/dawkę inhalacyjną budesonidu i 4,5 µg/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego [BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID] – produkt Symbicort u dorosłych chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). W badaniu *SHINE* (publikacja *Tashkin 2008*) BUD/FM pMDI porównywano z czterema komparatorami: FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch oddzielnych inhalatorach, w dawkach wymienionych wyżej) oraz z placebo. W pozostałych badaniach BUD/FM pMDI porównywano z FM DPI i placebo (*SUN*), tylko z FM DPI (*Sharafkhaneh 2012* i *RISE*) lub tylko z placebo (*Lindberg 2007*).

W przypadku obecności grup z niewłaściwym dawkowaniem leków albo lekami nie stanowiącymi komparatora w niniejszym raporcie, grupy te nie były opisywane (Tabela 7 prezentuje wszystkie grupy obecne w badaniach, z zaznaczeniem, które z nich są, a które nie są uwzględnione w raporcie).

Badania testowały hipotezy wyższości (*superiority*) skojarzenia budesonidu z formoterolem w jednym inhalatorze pMDI nad pojedynczymi lekami oraz placebo w ramach ocenianych punktów końcowych. Celem badania *SHINE* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FM pMDI w populacji chorych na umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP w okresie 6 miesięcy obserwacji w porównaniu do obydwu składowych leku (BUD i FM, podawanych w monoterapii lub w skojarzeniu za pomocą oddzielnych inhalatorów) oraz placebo. Badanie *SUN* oceniało skuteczność i bezpieczeństwo BUD/FM pMDI w ramach długoterminowej oceny (powyżej 12 miesięcy) w takiej samej populacji chorych. Badania *Sharafkhaneh 2012* i *RISE* zaplanowano celem oceny skuteczności BUD/FM pMDI w redukcji częstości zaostrzeń, odpowiednio w okresie 12 i 6 miesięcy obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy). Z kolei celem badania *Lindberg 2007* była ocena czasu działania leku po podaniu pojedynczej dawki różnych leków (w niniejszej analizie uwzględniono jedynie BUD/FM pMDI i placebo; pozostałe leki nie stanowiły komparatorów ocenianych w niniejszym raporcie) za pomocą parametrów spirometrycznych oraz samodzielnej oceny czasu działania leku (POE, z ang. *patients' Perceptions of the Onset of Effect*). Badanie *Celli 2011* stanowiło analizę *post-hoc* do badań *SHINE* i *SUN*, w której oceniano dodatkowe efekty spirometryczne za pomocą łącznej analizy danych z powyższych badań.

Wszystkie włączone badania były bardzo dużymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi (włączyły powyżej tysiąca chorych) prowadzonymi na terenie wielu kontynentów, w których poszczególne interwencje porównywano w ramach grup równoległych. W badaniach okres obserwacji kształtował się od 6 do 12 miesięcy. Wyjątkiem było badanie *Lindberg 2007*, w którym ocenie poddano 90 chorych w ramach metodyki badania typu *crossover* – grupy naprzemianległe. Każda z interwencji podawana była tylko w czasie pojedynczej wizyty kontrolnej (*single-dose study*) i następnie po okresie wyplukiwania leku pacjent otrzymywał inną interwencję na kolejnej wizycie. Każde z badań finansowane było przez firmę AstraZeneca.

Tabela 31. Metodyka badań RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIi; Ocena Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	N chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
POChP								
SHINE, Tashkin 2008 , NCT00206154	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	6 mies.	tak	1704	skuteczność, bezpieczeństwo	237 (USA, Europa, Meksyk)	AstraZeneca
SUN, Rennard 2009 , NCT00206167	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	12 mies.	tak	1964	skuteczność, bezpieczeństwo	194 (USA, Czechy, Holandia, Polska, Pd Afryka)	AstraZeneca
Celli 2011 (dod. analiza do SUN i SHINE)	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	6 i 12 mies.	—	1109	<i>post-hoc, pooled</i>	wieloośrodkowe	AstraZeneca
Sharafkhaneh 2012 , NCT00419744, D589CC00003	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	12 mies.	tak	1219	skuteczność, bezpieczeństwo	180 (USA, Ameryka Śr. i Pd, Pd Afryka)	AstraZeneca
RISE, Ferguson 2017 , NCT02157935	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	6 mies.	tak	1219	skuteczność, bezpieczeństwo	204 (USA, Bułgaria, Polska, Argentyna, Niemcy, Czechy, Afryka Pd., Chile, Meksyk, Hiszpania)	AstraZeneca
Lindberg 2007 , D5899C00748	<i>superiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	<i>single-dose</i> (4 wizyty)	tak	90	skuteczność, bezpieczeństwo	19 (Szwecja i Węgry)	AstraZeneca

Ocenę jakości badań włączonych do analizy przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (*Higgins 2017*) – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Szczegółowe wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej. We wszystkich badaniach zastosowano podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem interwencji (*double-blind, double-dummy*), w związku z czym

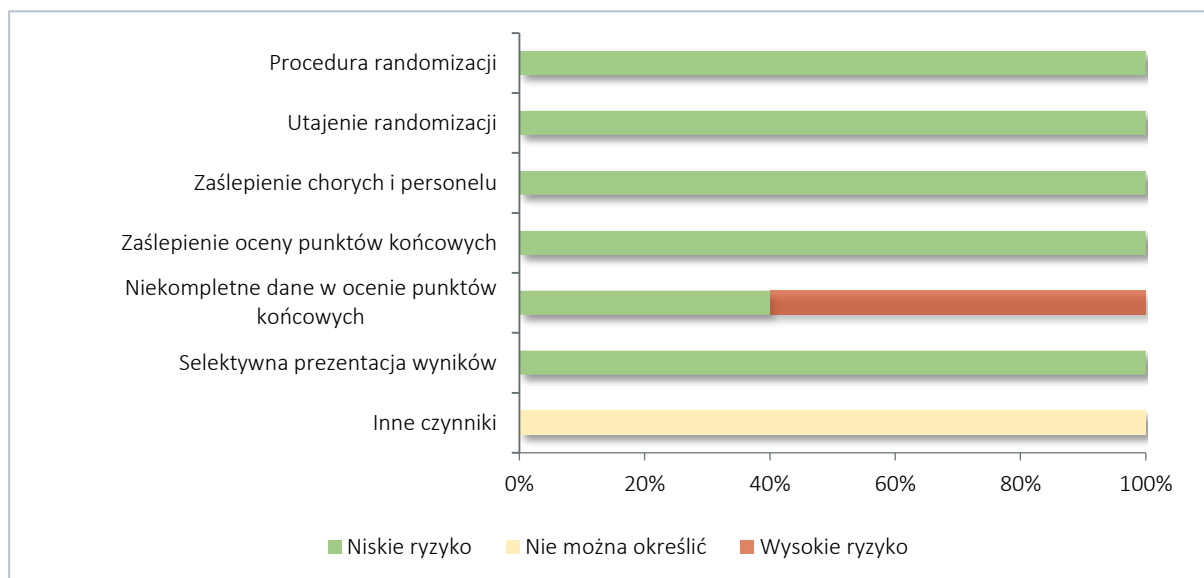
ani pacjenci, ani badacze nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji. Za niskie uznano więc ryzyko błędu systematycznego pod względem zaślepienia chorych i personelu medycznego, a także oceny punktów końcowych. Niskie ryzyko błędu systematycznego przyznano również w ocenie procedury randomizacji oraz utajnieniu randomizacji, ponieważ we wszystkich badaniach proces randomizacji generowany był komputerowo (np. randomizacja blokowa, alokacja do grup za pomocą internetowego systemu głosowego IVRS). Dla żadnego z badań nie był dostępny protokół badania, jednak uznano ryzyko błędu systematycznego selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie, ponieważ publikacje zawierały wszystkie oczekiwane wyniki. Rozpatrując niekompletne dane w ocenie punktów końcowych duże ryzyko błędu systematycznego przyjęto dla badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012*, ze względu na znaczny odsetek chorych którzy przedwcześnie zakończyli badanie (20-30%), natomiast dla badań *RISE* i *Lindberg 2007* w ocenie tego parametru ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie – w pierwszym z nich 8,5% chorych nie ukończyło badania, a w drugim prawie wszyscy chorzy ukończyli badanie i mieli wykonaną ocenę. W przypadku oceny innych czynników ryzyka błędu systematycznego, ponieważ w każdym z badań sponsor AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w tworzenie protokołu badania, statystyczną analizę i interpretację wyników, czy przegląd manuskryptu publikacji - ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano więc za niejasne. Ogółem badania charakteryzowały się wysoką jakością i wiarygodnością.

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na POChP.

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie chorych i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)	Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inny czynnik (<i>other bias</i>)
SHINE, Tashkin 2008, NCT00206154	blokowa, generowana komputerowo	blokowa, generowana komputerowo	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, główne punkty końcowe obiektywne	ogółem ok 20% chorych nie ukończyło badania (14% do 26% w zależności od grupy)	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników
SUN, Rennard 2009, NCT00206167	blokowa, generowana komputerowo	blokowa, generowana komputerowo	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, główne punkty końcowe obiektywne	ogółem ok 30% chorych nie ukończyło badania (27% do 36% w zależności od grupy)	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników
Sharafkhaneh 2012, NCT00419744, D589CC00003	generowana komputerowo, alokacja do grup za pomocą IVRS	generowana komputerowo, alokacja do grup za pomocą IVRS	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, główne punkty końcowe obiektywne	ogółem ok 30% chorych nie ukończyło badania (29% do 33% w zależności od grupy)	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników
RISE, Ferguson 2017, NCT02157935	blokowa, generowana komputerowo, alokacja do grup sekwencyjna za pomocą IVRS; czynniki stratyfikacji: kraj	blokowa, generowana komputerowo, alokacja do grup sekwencyjna za pomocą IVRS	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, główne punkty końcowe obiektywne	ogółem ok 8,5% chorych nie ukończyło badania (6,4% do 10,6% w zależności od grupy)	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników
Lindberg 2007, D5899C00748	kody randomizacyjne generowane komputerowo	kody randomizacyjne generowane komputerowo	podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem	podwójne zaślepienie, obiektywne punkty końcowe	prawie wszyscy chorzy ukończyli badanie i mieli wykonaną ocenę	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	sponsor badania AstraZeneca (pracownicy) był zaangażowany w statystyczną analizę i interpretację wyników

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w włączonych próbach.

Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na POChP.



We włączonych badaniach wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali leczenie. W badaniach *SUN* i *Sharafkhaneh 2012* około 30% chorych zakończyło badanie przedwcześnie, w badaniu *SHINE* odsetek ten wyniósł 19%. Najczęściej chorzy przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych (8,4% w *SHINE* do 13% w *SUN*) oraz wycofania zgody (5,1% w *SHINE* do 12% w pozostałych dwóch badaniach). W badaniu *RISE* jeden chory poddany randomizacji nie otrzymał leczenia (< 0,001%), 11,7% chorych zakończyło leczenie przedwcześnie, a 8,5% przedwcześnie wycofano z badania. W badaniu *Lindberg 2007* 90 pacjentów poddano randomizacji i wszyscy chorzy ukończyli badanie, jeden chory (1%) został wykluczony z analizy ze względu na dostępne dane tylko z jednego okresu leczenia (wymagane z ≥ 2).

W przypadku badania *Celli 2011* w analizach uwzględniano dane od pacjentów, którzy ukończyli badania *SHINE* i *SUN*. Spośród 1378 chorych, którzy ukończyli badanie *SHINE*, 618 uwzględniono w analizie: BUD/FM pMDI N=101, BUD/FM pMDI + FM DPI N=107, BUD pMDI N=96, FM DPI N=104, PBO N=108. Spośród 1355 chorych, którzy ukończyli badanie *SUN*, 491 uwzględniono w analizie: BUD/FM pMDI N=121, FM DPI N=124, PBO N=125. Analiza uwzględniała pacjentów włączonych do serii testów spirometrycznych.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe przepływy chorych w poszczególnych badaniach.

Tabela 33. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badania SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012.

Badanie	Grupa	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzymanie leku	Zakończenie badania							Ukończenie badania
					ogółem	AEs	nie spełnienie kryteriów selekcji	poważne naruszenie protokołu	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
SHINE, Tashkin 2008, NCT00206154; obserwacja: 6 mies.	BUD/FM pMDI 320/9	2381	277	277	39 (14,1%)	21 (7,6%)	3 (1,1%)	bd.	6 (2,2%)	4 (1,4%)	5 (1,8%)	238 (85,9%)
	BUD/FM pMDI 160/9		281	281	38 (13,5%)	20 (7,1%)	1 (0,3%)	bd.	8 (2,8%)	3 (1,1%)	6 (2,1%)	243 (86,5%)
	BUD pMDI + FM DPI		287	287	48 (16,7%)	14 (4,9%)	4 (1,4%)	bd.	14 (4,9%)	6 (2,1%)	10 (3,5%)	239 (83,3%)
	BUD pMDI		275	275	63 (22,9%)	26 (9,5%)	2 (0,7%)	bd.	20 (7,3%)	4 (1,5%)	11 (4,0%)	212 (77,1%)
	FM DPI		284	284	61 (21,5%)	34 (12,0%)	4 (1,4%)	bd.	12 (4,2%)	1 (0,4%)	10 (3,5%)	223 (78,5%)
	PBO		300	300	77 (25,7%)	28 (9,3%)	3 (1,0%)	bd.	27 (9,0%)	7 (2,3%)	12 (4,0%)	223 (74,3%)
	łącznie		1704	1704	326 (19,1%)	143 (8,4%)	17 (1,0%)	bd.	87 (5,1%)	25 (1,5%)	54 (3,2%)	1378 (80,9%)
SUN, Rennard 2009, NCT00206167; obserwacja: 12 mies.	BUD/FM pMDI 320/9	2816	494	494	134 (27,1%)	60 (12,1%)	10 (2,0%)	bd.	41 (8,3%)	9 (1,8%)	14 (2,8%)	360 (72,9%)
	BUD/FM pMDI 160/9		494	494	143 (28,9%)	65 (13,1%)	8 (1,6%)	bd.	45 (9,1%)	12 (2,4%)	13 (2,6%)	351 (71,0%)
	FM DPI		495	495	157 (31,7%)	65 (13,1%)	14 (2,8%)	bd.	52 (10,5%)	12 (2,4%)	14 (2,8%)	338 (68,3%)
	PBO		481	481	175 (36,4%)	65 (13,5%)	10 (2,1%)	bd.	77 (16,0%)	13 (2,7%)	10 (2,1%)	306 (63,6%)
	łącznie		1964	1964	609 (31,0%)	255 (13,0%)	42 (2,1%)	bd.	215 (10,9%)	46 (2,3%)	51 (2,6%)	1355 (69,0%)
Sharafkhaneh 2012, NCT00419744,	BUD/FM pMDI 320/9		407	407	117 (28,7%)	39 (9,6%)	bd.	4 (1,0%)	45 (11,1%)	8 (2,0%)	21 (5,2%)	290 (71,2%)
	BUD/FM pMDI		408	408	118 (28,9%)	40 (9,8%)	bd.	7 (1,7%)	49 (12,0%)	10 (2,4%)	12 (2,9%)	290 (71,1%)

Badanie	Grupa	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzymanie leku	Zakończenie badania						Ukończenie badania	
					ogółem	AEs	nie spełnienie kryteriów selekcji	poważne naruszenie protokołu	wycofanie zgody	utrata z obserwacji		inne
D589CC00003; obserwacja: 12 mies.	160/9 FM DPI		404	404	133 (32,9%)	50 (12,4%)	bd.	8 (2,0%)	52 (12,9%)	6 (1,5%)	17 (4,2%)	271 (67,1%)
	łącznie		1219	1219	368 (30,2%)	129 (10,6%)	bd.	19 (1,6%)	146 (12,0%)	24 (2,0%)	50 (4,1%)	851 (69,8%)

Tabela 34. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badanie RISE.

Badanie	Grupa	Włączenie do badania	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia	Ukończenie leczenia	Wycofanie z badania	Ukończenie badania
RISE, Ferguson 2017, NCT02157935; obserwacja: 6 mies.	BUD/FM pMDI 320/9 FM DPI łącznie		606	605 (99,8%)	50 (8,3%)	555 (91,6%)	39 (6,4%)	567 (93,6%)
			613	613 (100%)	93 (15,2%)	520 (84,8%)	65 (10,6%)	548 (89,4%)
		2026	1219	1218 (100%)	143 (11,7%)	1075 (88,2%)	104 (8,5%)	1115 (91,5%)

Tabela 35. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badanie Lindberg 2007.

Badanie	Przepływ chorych
Lindberg 2007, D5899C00748	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 200 chorych, spośród których randomizacji do schematu leczenia poddano 90 pacjentów. Główną przyczyną nie poddania randomizacji było nie spełnienie kryteriów selekcji. Wszyscy chorzy otrzymali każdą z 4 interwencji. Wszyscy chorzy ukończyli badanie. Jeden chory został wykluczony z analizy ze względu na dostępne dane tylko z jednego okresu leczenia (wymagane z ≥ 2) Analiza skuteczności w populacji: 88 (97,8%) Analiza bezpieczeństwa w populacji: 89 (98,9%) Przedwczesne zakończenie leczenia: 3 (3,3%) (n=2 z powodu AEs, n=1 z innych przyczyn)

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Generalnie kryteria selekcji w badaniach były podobne i umożliwiały włączenie zbliżonej populacji chorych. W badaniach *SHINE* i *SUN* zastosowano takie same kryteria selekcji. We wszystkich badaniach włączano osoby dorosłe, w wieku przynajmniej 40 lat, z kliniczną diagnozą POChP, obecnymi objawami choroby i zaostrzeniami POChP wymagającymi podania leków. Do badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012* kwalifikowano chorych z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP, z objawami choroby powyżej 2 lat, natomiast w *RISE* wymagano obecności objawów choroby powyżej 1 roku. Włączano chorych z ≥ 1 zaostrzeniem choroby wymagającym podania doustnych lub systemowych kortykosteroidów i/lub leków przeciwbakteryjnych w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem oraz z udokumentowanym użyciem krótkodziałających β_2 -agonistów (SABA) jako leku ratunkowego. Z kolei do badania *RISE* włączano chorych z ≥ 1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP wymagającym leczenia kortykosteroidami lub hospitalizacji w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (zaostrzenia leczone wyłącznie antybiotykami nie były uznawane za odpowiednie), z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w postaci krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (SABA, SAMA) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem.

W każdym z badań wymagany czas palenia papierosów wynosił przynajmniej 10 paczkolet.

W czasie skryningu u pacjentów wykonywano pomiary spirometryczne przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamolu (albuterolu) za pomocą inhalatora pMDI. Do badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012* włączano chorych z $FEV_1 \leq 50\%$ wartości należnej i $FEV_1/VC < 70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. Do badania *RISE* włączano chorych z $FEV_1 \leq 70\%$ wartości należnej i $FEV_1/FVC < 70\%$ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela.

Dodatkowo w powyższych badaniach wymagano aby w czasie okresu wprowadzającego (*run-in*) chory uzyskał przynajmniej 2 punkty w skali oceny duszności mMRC (z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymywać dla nabrania tchu). Ponadto do badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012* włączano chorych uzyskujących ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę (umiarkowanie utrudnione oddychanie), przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego.

Z badań przede wszystkim wykluczano chorych z astmą w wywiadzie oraz klinicznie istotnymi zaburzeniami oddechowymi innymi niż POChP. Szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Do badania *Lindberg 2007* włączono dorosłych (≥ 40 lat) chorych na POChP z objawami choroby powyżej 2 lat, bez stwierdzonej w wywiadzie astmy i alergicznego nieżytu nosa w okresie poprzednich 20 lat, z historią palenia w wywiadzie (≥ 10 paczkolet). Włączono chorych, u których wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła 30-70% wartości należnej ($\leq 85\%$ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), $FEV1/VC \leq 70\%$, a odwracalność FEV1 po inhalacjach terbutaliny – 9-25%. Wykluczano chorych z jakimikolwiek innymi niż POChP zaburzeniami oddechowymi oraz zaostrzeniami POChP wymagającymi leczenia w okresie 30 dni przed pierwszą wizytą lub trakcie okresu wprowadzającego.

Tabela 36. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>takie same kryteria selekcji w badaniach:</p> <p>SHINE, Tashkin 2008, NCT00206154</p> <p>i</p> <p>SUN, Rennard 2009, NCT00206167</p>	<ul style="list-style-type: none"> umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP zaostrzenia choroby w przeszłości, skutkujące kwalifikacją do terapii skojarzonej ICS/LABA wiek ≥ 40 lat kliniczna diagnoza POChP obecne objawy POChP >2 lat ≥ 1 zaostrzenie POChP leczone doustnymi kortykosteroidami i/lub lekami przeciwbakteryjnymi w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta) i udokumentowane użycie SABA w inhalacji jako lek ratunkowy w czasie skryningu pomiary spirometryczne wykonywano przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamol (albuterol) pMDI (całkowita dawka 180-200 μg) $FEV1 \leq 50\%$ wartości należnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela $FEV1/VC < 70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie skryningu ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę, przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> astma w wywiadzie alergiczny nieżyt nosa w wieku <40 lat istotne / niestabilne zaburzenie sercowo-naczyniowe klinicznie istotne zaburzenia oddechowe inne niż POChP homozygotyczny niedobór α-1 antytrypsyny lub jakiegokolwiek inne istotne klinicznie współistniejące schorzenia, które mogłyby uniemożliwić udział w badaniu lub zakłócać wyniki badania, w ocenie badacza konieczność dodatkowego leczenia lub zmian w swojej terapii podtrzymującej POChP lub zwiększenia leczenia ratunkowego z powodu pogorszenia objawów POChP w okresie 30 dni przed skryningiem lub okresem wprowadzającym (<i>run-in</i>) stosowanie doustnych lub oftalmologicznych antagonistów receptorów β-adrenergicznych, doustnych kortykosteroidy ciąża i karmienie piersią
<p>Celli 2011 (dod. analiza do SUN i SHINE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria selekcji zostały opisane w indywidualnych tabelach do badań SHINE i SUN 	
<p>Sharafkhaneh</p>	<ul style="list-style-type: none"> umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP 	<ul style="list-style-type: none"> aktualne, w przeszłości (w czasie poprzedzających

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>2012, NCT00419744, D589CC00003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenia choroby w przeszłości, skutkujące kwalifikacją do terapii skojarzonej ICS/LABA • wiek ≥ 40 lat • kliniczna diagnoza POChP z objawami >2 lat • ≥ 1 zaostrzenie POChP wymagające podania systemowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta) i udokumentowane użycie SABA w inhalacji jako lek ratunkowy • w czasie skryningu pomiary spirometryczne wykonywano przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamolu (albuterol) pMDI (całkowita dawka 180-200 μg) • FEV1 $\leq 50\%$ wartości należytnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • FEV1/VC $< 70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet • ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie skryningu • ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę, przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> 60 dni) lub planowany udział w programie rehabilitacji płuc POChP • stosowanie doustnych kortykosteroidów • zaostrzenie POChP lub jakiegokolwiek inna istotna klinicznie diagnoza w okresie między skryningiem a randomizacją (wizyta 1-3) • astma w wywiadzie • alergiczny nieżyt nosa w wieku < 40 lat • istotne / niestabilne zaburzenie sercowo-naczyniowe • klinicznie istotne zaburzenia oddechowe inne niż POChP • homozygotyczny niedobór α-1 antytrypsyny lub jakiegokolwiek inna istotna klinicznie współistniejąca schorzenia, które mogłyby uniemożliwić udział w badaniu lub zakłócać wyniki badania, w ocenie badacza • konieczność dodatkowego leczenia lub zmian w swojej terapii podtrzymującej POChP lub zwiększenia leczenia ratunkowego z powodu pogorszenia objawów POChP w okresie 30 dni przed skryningiem lub okresem wprowadzającym (<i>run-in</i>) • stosowanie doustnych lub oftalmologicznych kardioselektywnych antagonistów receptorów β-adrenergicznych, doustnych kortykosteroidy • ciąża i karmienie piersią
<p>RISE, Ferguson 2017, NCT02157935</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 40 lat • kliniczna diagnoza POChP z objawami >1 roku, wg wytycznych <i>the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> • ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP wymagające podania systemowych (doustnych, domięśniowych, dożylnych) kortykosteroidów (≥ 3-dniowy cykl doustnych kortykosteroidów lub pojedyncza iniekcja kortykosteroidów depot) lub hospitalizacji (pobyt w szpitalu lub $>24\text{h}$ pobyt pod obserwacją na oddziale ratunkowym lub w innym równoważnym ośrodku klinicznym, w zależności od kraju i systemu opieki zdrowotnej) w okresie 2-52 tygodni przed skryningiem (1 wizyta); zaostrzenia leczone wyłącznie antybiotykami nie zostały uznane za odpowiednie • udokumentowane użycie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β_2-agonista lub antycholinergik) jako lek ratunkowy w okresie 6 miesięcy przed włączeniem • FEV1 $\leq 70\%$ wartości należytnej, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela • FEV1/FVC $< 70\%$ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela • palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet • ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenie POChP w okresie 14 dni przed skryningiem lub w okresie od włączenia do okresu wprowadzającego • astma w wywiadzie (w wieku ≥ 18 lat); z wyjątkiem sytuacji, gdy badacz w swojej ocenie medycznej uznał, że wcześniejsze rozpoznanie astmy nie miało związku z aktualnym stanem pacjenta, np. błędną diagnozą, przedwczesną diagnozą lub rozwojem wczesnego stadium choroby • obecne lub ustępujące zapalenie płuc • RTG klatki piersiowej z podejrzeniem zapalenia płuc lub innych stanów lub nieprawidłowości, które wymagają dodatkowego badania i leczenia lub narażają pacjenta na ryzyko z powodu udziału w badaniu • czynniki ryzyka zapalenia płuc: immunosupresja (HIV, toczeń) lub inne ryzyko zapalenia płuc (np. zaburzenia neurologiczne wpływające na kontrolę górnych dróg oddechowych, takie jak choroba Parkinsona, myasthenia gravis, itp.) • zapalenie płuc, które nie ustąpiło w ciągu 14 dni od włączenia • pogorszenie stanu klinicznego w trakcie okresu wprowadzającego, wymagające zwiększenia dawek lub zmiany codziennej terapii lub zmiany w schemacie leków ratunkowych • pacjenci ze znaczną lub niestabilną chorobą niedokrwienną serca, arytmia, kardiomiopatią, niewydolnością serca (w tym istotnym sercem płuc-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>nym), niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym zdefiniowanym przez badacza lub jakimkolwiek innym istotnym zaburzeniem sercowo-naczyniowym, w ocenie badacza</p> <ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczny niedobór α-1 antytrypsyny • jakiegokolwiek istotne choroby lub zaburzenia (np. przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, hormonalnego, metabolicznego, nowotworowego, psychiatrycznego lub poważne upośledzenie fizyczne), które w opinii badacza, mogą narazić pacjenta na ryzyko z powodu uczestnictwa w badaniu lub wpływać na wyniki badania lub zdolność pacjenta do udziału w badaniu • nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyj. raka podstawonokomórkowego) w okresie 5 poprzednich lat • aktywna gruźlica, rak płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, pierwotne nadciśnienie płucne, śródmiąższowa choroba płuc lub inne aktywne choroby płuc • konieczność długotrwałej tlenoterapii lub nocnego leczenia tlenem przez >12h na dobę • aktualne, w przeszłości (w czasie poprzedzających 60 dni) lub planowany udział w programie rehabilitacji płuc POChP w okresie 60 dni od włączenia; chorzy w fazie podtrzymującej nie byli wykluczani • leczenie doustnymi, pozajelitowymi lub dostawowymi kortykosteroidami w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania • omalizumab lub jakakolwiek inna terapia przeciwciałami monoklonalnymi lub poliklonalnymi stos. z jakiegokolwiek powodu w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania • znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki; wykluczono również pacjentów, u których w przeszłości występowała ciężka alergia na białko mleka, która według badacza stanowiła przeciwwskazanie do udziału w badaniu • znana lub podejrzewana historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w okresie ostatnich 2 lat • planowana hospitalizacja lub znacząca procedura chirurgiczna w czasie badania • ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża w trakcie badania; kobiety w wieku reprodukcyjnym nie stosujące odpowiednich środków antykoncepcyjnych; pacjentki w wieku przed menopauzą lub nie wysterylizowane chirurgicznie musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego przed randomizacją i wyraziły zgodę na stosowanie metod antykoncepcyjnych • udział w badaniu klinicznym i stosowanie badanego leku w okresie 30 dni przed włączeniem do niniejszego badania (lub dłużej jeśli okres półtrwania leku był dłuższy) • chorzy z niewystarczającym stosowaniem się do zaleceń lekarskich w historii

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>Lindberg 2007</i>, D5899C00748</p>	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie stwierdzone POChP • obecne objawy POChP >2 lat • wiek ≥40 lat • wartość FEV1 30-70% wartości należnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (≤85% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) • FEV1/VC ≤70% • odwracalność FEV1 9-25% po inhalacjach terbutaliny w dawce 0,5 mg (dawka odmierzona) (Bricanyl; AstraZeneca, Lund, Sweden) • palenie tytoniu w wywiadzie, ≥10 paczkolet • brak astmy i alergicznego nieżyty nosa w wywiadzie w okresie poprzednich 20 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik testu na obecność HBV, HCV, HIV-1, HIV-2 • nieprawidłowe wyniki badań fizycznych i laboratoryjnych (biochemia, hematologia, analiza moczu, parametry życiowe i EKG), które w ocenie badacza mogłyby narazić pacjenta na ryzyko ze względu na udział w badaniu • planowane oddanie krwi w trakcie badania • pacjenci z operacją zmniejszającą objętość płuc w okresie 12 mies. przed włączeniem do badania i pacjenci z częściową lub całkowitą resekcją płuca (dopuszczalna resekcja pojedynczego płata lub segmentektomia) • jakiegokolwiek zaburzenia oddechowe inne niż POChP • jakiegokolwiek zaostrzenia POChP wymagające leczenia w okresie 30 dni przed pierwszą wizytą lub w czasie okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>)

1 paczko-rok = 20 papierosów wypalanych dziennie przez 1 rok.

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W opisywanych badaniach uczestniczyło łącznie 5102 chorych na POChP: 1874 otrzymywało BUD/FM pMDI, 1795 – FM DPI, 275 – BUD DPI, 287 – BUD pMDI + FM DPI, a 871 – placebo. Autorzy poszczególnych badań podali, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami. Włączona populacja była również porównywalna pomiędzy opisywanymi badaniami. W badaniu *Celli 2011*, do którego włączono część chorych którzy ukończyli badania SHINE i SUN (poddani serii testów spirometrycznych) wyjściowe charakterystyki populacji były podobne do tych obserwowanych w populacji ogólnej każdego z badań.

Charakterystyka demograficzna

W badaniach uczestniczyli chorzy o średniej wieku około 63 lata (zakres: 40-89), w większości rasy białej (> 90%, tylko w *Sharafkhaneh 2012* odsetek chorych rasy białej wynosił nieco ponad 80%). Ponad połowę włączonej populacji stanowili mężczyźni, w zależności od badania od 56,0% do 74,2%.

Charakterystyka kliniczna

Średni czas od diagnozy POChP wyniósł w badaniu *RISE* wyniósł ponad 7 lat, a w badaniu *Lindberg 2007* mediana wyniosła 5 lat. W pozostałych publikacjach nie podano takich danych.

Wymogiem włączenia do wszystkich badań była obecność objawów choroby przez ponad 1 rok lub ponad 2 lata (w zależności od badania). Średni czas obecności objawów był dużo dłuższy, wyniósł 10-11 lat, w badaniu *Lindberg 2007* podano medianę – równą 9 lat. Tylko w badaniu *RISE* nie podano takich danych (ale prawdopodobnie był porównywalny, ponieważ średni czas od diagnozy POChP wynosił ponad 7 lat).

Większość włączonej populacji w badaniu *SHINE* stanowili chorzy z ciężką postacią POChP (około 58,2%) lub bardzo ciężką (22%), umiarkowane nasilenie choroby raportowano u 19,3% pacjentów. W pozostałych badaniach nie podano takich danych, ale wiadomo że również włączano pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP.

W badaniu *Sharafkhaneh 2012* około 41% chorych miało przynajmniej 2 zaostrzenia POChP w poprzednich 1-12 miesiącach, a w badaniu *RISE* odsetek ten wyniósł prawie 30%.

Do badań włączano chorych osoby z historią palenia przynajmniej 10 paczolat w wywiadzie. W rzeczywistości mediana czasu palenia we włączonej populacji wynosiła około 40 lat (od 39 do 46 lat). Około 32% do 44% chorych (w zależności od badania) stanowili nałogowi palacze (osoby palące ≥ 1 papierosa/dziennie przez ≥ 1 rok przed skryningiem), osoby palące okazjonalnie (osoby palące < 1 papierosa/dziennie lub palące przez < 1 rok przed skryningiem lub które przestały palić w okresie do 6 miesięcy przed skryningiem) stanowiły niewielki odsetek populacji (kilak procent), a pozostali chorzy (ponad 50% do ponad 60%) palili w przeszłości.

Wcześniejsze leczenie

Chorzy w momencie włączenia do badania stosowali różne leki, wziewne kortykosteroidy (ICS), długodziałające $\beta 2$ -agoniści (LABA), długodziałające leki przeciwcholinergiczne (LAMA), krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne (SAMA), krótkodziałające $\beta 2$ -agoniści (SABA), w monoterapii a także w różnych skojarzeniach między sobą. Szczegółowe dane dotyczące stosowania poszczególnych grup leków przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniu *SUN* nie podano informacji o rodzaju stosowanych wcześniej leków.

Ocena parametrów spirometrycznych

Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w badaniu *Lindberg 2007* wyniosła 48% (przy włączeniu wymagano 30-70%). W pozostałych badaniach (i *Lindberg 2007* również) średnią wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela przedstawiono w litrach – wyniosła ona od 1,0 do 1,3 litrów. W badaniu *RISE* podano również średnią wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, która wyniosła 1,4 litra (zwiększyła się o 0,1 litra w stosunku do wartości przed podaniem leku). Średnia wartość należytnej FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w badaniach *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012* wyniosła około 40%, w *RISE* – prawie 50%, a w *Lindberg 2007* – 60%. W badaniu *RISE* podano, że $\geq 30\%$ do $< 50\%$ wartości należytnej FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela stwierdzano u około 40% chorych, że $\geq 50\%$ do $\leq 70\%$ u około połowy pacjentów, a prawie 10% chorych miało FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela równe $< 30\%$ wartości należytnej. W badaniu tym średnia wartość FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 0,5 litra. W badaniu *Sharafkhaneh 2012* podano średnią wartość FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, która wyniosła około 2 litry. Dane dotyczące odwracalności FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela przedstawiono tylko w badaniu *Lindberg 2007*, wyniosły 344 mililitrów, co stanowi 13% wartości należytnej. Średnia poranna wartość PEF przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła w zależności od badania od 177 do 189,06 l/min, a średnia wieczorna wartość PEF – od 183,5 do 199,73 l/min. W badaniach *RISE* i *Lindberg 2007* nie podano takich danych.

Ocena jakości życia

W momencie włączenia do badań chorzy charakteryzowali się umiarkowanym nasileniem objawów oddechowych ocenianym za pomocą skali BCSS (z ang. *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale*). Średni wynik oceny nasilenia duszności wynosił ok. 2 punkty (1,81 do 2,20), co oznacza umiarkowane odczuwanie duszności. Podobny wynik uzyskano dla oceny nasilenia kaszlu, średni wynik wyniósł ok. 1,8 (1,74 do 1,84), co oznacza umiarkowane nasilenie kaszlu. W przypadku ilości płwociny średni wynik wyniósł ok. 1,5 (1,41 do 1,52), co plasuje się między łagodnym a umiarkowanym negatywnym wpływem na oddychanie. Średni wynik oceny nasilenia duszności w skali BCSS (suma wszystkich składowych) wyniósł ok. 5 (4,99 do 5,49). Średni wynik oceny jakości snu (również w 5-punktowej skali, 0 do 4) wyniósł ok. 1 (0,89 do 1,24). Około 40% charakteryzowało się brakiem przebudzeń, a zużycie leków ratunkowych w zależności od badania wyniosło 3,23 (*SHINE* i *SUN*) do 6,0 inhalacji/dziennie w *Sharafkhaneh 2012*. Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych wynosił nieco ponad 20% w badaniu *SHINE* i ok. 12% w badaniu *Sharafkhaneh 2012*.

Jakość życia zależną od zdrowia oceniano za pomocą kwestionariusza SGRQ (z ang. *ST George's Respiratory Questionnaire*), którego całkowity wynik przyjmuje wartości od 0 do 100 (większa wartość oznacza większe upośledzenie QoL), do jego obliczenia konieczne są wyniki oceny objawów, aktywności i wpływu na życie. Średni całkowity wynik wynosił ok. 55 punktów (54,6 do 58,6). Średnia całkowitego wyniku domeny oceniającej objawy wyniosła ok. 65 punktów (64,36 do 66,8), domeny oceniającej aktywność – ok. 70 punktów (69,03 do 74,3), domeny oceniającej wpływ na życie – ok. 45 punktów (41,98 do 47,2). W badaniach *RISE* i *Lindberg 2007* nie podano takich danych.

Średni wynik oceny duszności w skali mMRC (z ang. *modified Medical Research Council*) podano tylko w badaniu *Sharafkhaneh 2012*, wyniósł 3,0, co oznacza nasiloną duszność związaną z chorobą.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki populacji włączonej do poszczególnych badań. W przypadku braku danych dla danego parametru/charakterystyki badanie usuwano (aby wizualnie nie zwiększać tabeli).

Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
Liczba chorych [N]					
<i>SHINE</i>	277	284	275	287	300
<i>SUN</i>	494	495			481
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	407	403			
<i>RISE</i>	606	613			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	90				90
Średni wiek (zakres) [lata]					
<i>SHINE</i>	63,1 (41–86)	63,5 (42–89)	63,4 (40–90)	63,1 (41–86)	63,2 (40–86)
<i>SUN</i>	63,2 (40–83)	62,9 (41–88)			62,9 (40–84)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	63,8 (40–86)	62,5 (40–87)			
<i>RISE</i>	63,1 (40–87)	63,9 (41–87)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	62 (41–79)				62 (41–79)
Liczba mężczyzn, n (%)					
<i>SHINE</i>	188 (67,9%)	186 (65,5%)	186 (67,6%)	213 (74,2%)	207 (69,0%)
<i>SUN</i>	308 (62,3%)	323 (65,3%)			314 (65,3%)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	262 (64,4%)	229 (56,8%)			

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>RISE</i>	355 (58,6%)	343 (56,0%)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	50 (56%)				50 (56%)
Rasa biała, n (%)					
<i>SHINE</i>	261 (94,2%)	262 (92,3%)	259 (94,2%)	264 (92,0%)	284 (94,7%)
<i>SUN</i>	457 (92,5%)	457 (92,3%)			441 (91,7%)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	338 (83,0%)	332 (82,4%)			
<i>RISE</i>	560 (92,4%)	559 (91,2%)			
Średni czas od diagnozy POChP (SD) [lata]					
<i>RISE</i>	93,0 (69,4) mies. [7,75 lat]	86,3 (65,1) mies. [7,19 lat]			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	mediana 5 (zakres: 0–34)				mediana 5 (zakres: 0–34)
Średni czas obecności objawów (zakres) [miesiące]					
<i>SHINE</i>	128,4 (SD: 89,7) [10,7 lat]	117,4 (SD: 80,3) [9,8 lat]	133,0 (SD: 89,0) [11,1 lat]	127,6 (SD: 84,9) [10,6 lat]	127,5 (SD: 86,8) [10,6 lat]
<i>SUN</i>	125 (SD: 80,6) [10,4 lat]	135 (SD: 87,2) [11,3 lat]			127 (SD: 84,5) [10,6 lat]
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	126 (SD: 86,7) [10,5 lat]	120 (SD: 86,5) [10 lat]			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	mediana 9 (zakres: 2–44) lat				mediana 9 (zakres: 2–44) lat
Nasilenie POChP: umiarkowane / ciężkie / b. ciężkie					
<i>SHINE</i>	84 (17,0%) / 290 (58,7%) / 120 (24,3%)	89 (18,0%) / 285 (57,6%) / 119 (24,0%)			91 (18,9%) / 298 (62,0%) / 90 (18,7%)
≥2 zaostrzenia w poprzednich 1-12 mies.					
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	163 (40,0%)	169 (41,9%)			
<i>RISE</i>	176 (29,0%)	165 (26,9%)			
Status palenia: w przeszłości / okazjonalnie / nałogowy palacz, n (%)					
<i>SHINE</i>	bd. / bd. / 123 (44,4%)	bd. / bd. / 119 (41,9%)	bd. / bd. / 118 (42,9%)	bd. / bd. / 119 (41,5%)	bd. / bd. / 119 (39,7%)
<i>SUN</i>	301 (60,9%) / 21 (4,3%) / 172 (34,8%)	272 (54,9%) / 19 (3,8%) / 204 (41,2%)			270 (56,1%) / 21 (4,4%) / 190 (39,5%)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	269 (66,1%) / 8 (2,0%) / 130 (31,9%)	249 (61,8%) / 16 (4,0%) / 138 (34,2%)			

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>RISE</i>	327 (54,0%) / bd. / 279 (46,0%)	330 (53,8%) / bd. / 283 (46,2%)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	54 (60%) / 3 (3%) / 33 (37%)				54 (60%) / 3 (3%) / 33 (37%)

- nałogowy palacz – osoba paląca ≥ 1 papierosa/dziennie, paląca przez ≥ 1 rok przed skryningiem;
- okazjonalne palenie – osoba paląca < 1 papierosa/dziennie lub paląca przez < 1 rok przed skryningiem lub zaprzestanie palenia w okresie do 6 miesięcy przed skryningiem

Mediana czasu palenia [paczkolata]					
<i>SHINE</i>	40	40	41	42	40
<i>SUN</i>	40	40			40
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	46	43			
<i>RISE</i>	39	40			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	35 (zakres: 10–114)				35 (zakres: 10–114)

Stosowanie ICS w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> monoterapia	150 (54,2%)	157 (55,3%)	143 (52,0%)	158 (55,1%)	169 (56,3%)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	108 (26,5%)	117 (29,0%)			
<i>RISE</i>	83 (13,7%)	103 (16,8%)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	44 (49%) średnia dawka 633 (zakres: 200–1600) $\mu\text{g}/\text{dzień}$				44 (49%) średnia dawka 633 (zakres: 200–1600) $\mu\text{g}/\text{dzień}$

Stosowanie ICS/LABA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i>	67 (24,2%)	64 (22,5%)	59 (21,5%)	68 (23,7%)	72 (24,0%)
<i>RISE</i>	299 (49,3%)	288 (47,0%)			

Stosowanie LABA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne	98 (35,4%)	94 (33,1%)	95 (34,5%)	95 (33,1%)	98 (32,7%)
<i>RISE</i>	110 (18,2%)	142 (23,2%)			

Stosowanie leków antycholinergicznyc (LAMA) w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne, krótkodziałające (SAMA)	169 (61,0%)	183 (64,4%)	163 (59,3%)	172 (59,9%)	175 (58,3%)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	123 (30,2%)	109 (27,0%)			

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>RISE</i>	60 (9,9%)	55 (9,0%)			
Stosowanie LABA/LAMA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>RISE</i>	14 (2,3%)	5 (0,8%)			
Stosowanie SABA/SAMA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne	47 (17,0%)	61 (21,5%)	58 (21,1%)	54 (18,8%)	59 (19,7%)
<i>RISE</i>	38 (6,3%)	32 (5,2%)			
Stosowanie SAMA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne	36 (13,0%)	48 (16,9%)	37 (13,5%)	39 (13,6%)	48 (16,0%)
<i>RISE</i>	74 (12,2%)	68 (11,1%)			
Stosowanie SABA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne	37 (13,4%)	30 (10,6%)	38 (13,8%)	39 (13,6%)	43 (14,3%)
<i>RISE</i>	364 (60,1%)	381 (62,2%)			
Stosowanie ksantyn w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>SHINE</i> wziewne, krótkodziałające (SAMA)	71 (25,6%)	82 (28,9%)	87 (31,6%)	88 (30,7%)	84 (28,0%)
<i>RISE</i>	35 (5,8%)	35 (5,7%)			
Stosowanie selektywnych agonistów β2-adrenergicznych (długo- i krótko działające pojedyncze leki) w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>Sharafkhaneh</i> 2012	320 (78,6%)	321 (79,7%)			
Stosowanie leków adrenergicznych / innych leków stos. w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; najczęściej flutykazon + salmeterol, bromek ipratropium + albuterol, budezonid + formoterol (kategorie nie wykluczające się wzajemnie) w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>Sharafkhaneh</i> 2012	198 (48,6%)	196 (48,6%)			
Stosowanie systemowych glikokortykosteroidów w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>RISE</i>	0	1 (0,2%)			
Stosowanie LTRA w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>RISE</i>	14 (2,3%)	15 (2,4%)			
Stosowanie inhibitorów PDE-4 w momencie włączenia do badania, n (%)					
<i>RISE</i>	4 (0,7%)	5 (0,8%)			
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: % wartości należnej (zakres)					

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	48% (zakres: 30%–69%)				48% (zakres: 30%–69%)
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach					
<i>SHINE</i>	1,04 (SD: 0,42)	1,02 (SD: 0,40)	1,04 (SD: 0,40)	1,05 (SD: 0,36)	1,08 (SD: 0,38)
<i>SUN</i>	1,0 (SD: 0,4)	1,0 (SD: 0,4)			1,1 (SD: 0,4)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1,0 (SD: 0,43), N=399	0,97 (SD: 0,40), N=399			
<i>RISE</i>	1,29 (SD: 0,48)	1,31 (SD: 0,50)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	1,3 (zakres: 0,6–2,4)				1,3 (zakres: 0,6–2,4)
Średnia wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w litrach					
<i>RISE</i>	1,38 (SD: 0,46)	1,37 (SD: 0,45)			
Średni % wartości należnej FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (zakres)					
<i>SHINE</i>	39,05% (SD: 11,78)	39,59% (SD: 12,76)	39,72% (SD: 12,01)	39,15% (SD: 11,41)	41,28% (SD: 12,14)
<i>SUN</i>	38,6% (SD: 11,4)	39,3% (SD: 11,9), dla N=494			40,8% (SD: 11,5), dla N=480
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	37,9% (SD: 11,8), N=402	37,5% (SD: 12,4), N=395			
<i>RISE</i>	48,54% (SD: 12,71)	48,87% (SD: 12,70)			
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	60,2% (zakres: 38,9%–83,1%)				60,2% (zakres: 38,9%–83,1%)
Średnia wartość FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach					
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	2,20 (SD: 0,78), N=399	2,12 (SD: 0,76), N=399			
Średnia wartość FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w litrach					
<i>RISE</i>	0,49 (0,11)	0,50 (0,11)			
Średnia odwracalność FEV1 w ml przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela					
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	344 (zakres: 180– 680)				344 (zakres: 180– 680)
Średnia odwracalność FEV1 w % przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela					
<i>Lindberg 2007^{co}</i>	13% (9%–24%)				13% (9%–24%)
Średnia poranna wartość PEF przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD) [l/min]					
<i>SHINE</i>	178,20 (SD: 59,86)	182,73 (SD: 66,19)	177,02 (SD: 64,58)	185,00 (SD: 66,96)	189,06 (SD: 65,44)
<i>SUN</i>	177 (SD: 66,6), dla N=487	185 (SD: 72,7), dla N=489			185 (SD: 71,8), dla N=466
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	186,0 (SD: 70,3), N=399	173,4 (SD: 65,3), N=389			
Średnia wieczorna wartość PEF przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD) [l/min]					

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>SHINE</i>	188,45 (SD: 62,47)	192,09 (SD: 67,05)	186,11 (SD: 65,15)	195,10 (SD: 70,35)	199,73 (SD: 66,73)
<i>SUN</i>	186 (SD: 67,8), dla N=486	194 (SD: 74,7), dla N=484			194 (SD: 72,7), dla N=466
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	194,7 (SD: 71,4), N=400	183,5 (SD: 69,4), N=393			
Średni wynik oceny nasilenia duszności w skali BCSS [0–4]					
<i>SHINE</i>	2,14 (SD: 0,68)	2,13 (SD: 0,69)	2,15 (SD: 0,70)	2,20 (SD: 0,68)	2,02 (SD: 0,72)
<i>SUN</i>	2,16 (SD: 0,67), dla N=489	2,15 (SD: 0,68), dla N=489			2,11 (SD: 0,71), dla N=467
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1,81 (SD: 0,81), N=401	1,91 (SD: 0,73), N=398			
Średni wynik oceny nasilenia kaszlu w skali BCSS [0–4]					
<i>SHINE</i>	1,75 (SD: 0,86)	1,79 (SD: 0,89)	1,80 (SD: 0,84)	1,84 (SD: 0,85)	1,77 (SD: 0,80)
<i>SUN</i>	1,80 (SD: 0,89), dla N=489	1,83 (SD: 0,87), dla N=489			1,82 (SD: 0,86), dla N=467
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1,74 (SD: 0,83), N=401	1,81 (SD: 0,81), N=398			
Średni wynik oceny ilości płwociny w skali BCSS [0–4]					
<i>SHINE</i>	1,41 (SD: 0,86)	1,47 (SD: 0,88)	1,50 (SD: 0,87)	1,48 (SD: 0,89)	1,52 (SD: 0,85)
<i>SUN</i>	1,41 (SD: 0,92), dla N=489	1,44 (SD: 0,89), dla N=488			1,43 (SD: 0,88), dla N=467
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1,45 (SD: 0,86), N=401	1,50 (SD: 0,87), N=398			
Średni wynik skali BCSS [0–12]					
<i>SHINE</i>	5,29 (SD: 2,03)	5,37 (SD: 2,08)	5,42 (SD: 1,98)	5,49 (SD: 2,00)	5,28 (SD: 1,98)
<i>SUN</i>	5,4 (SD: 2,1), dla N=489	5,4 (SD: 2,0), dla N=489			5,3 (SD: 2,1), dla N=467
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	4,99 (SD: 2,22), N=401	5,22 (SD: 2,14), N=398			
Średni wynik oceny jakości snu [0–4]					
<i>SHINE</i>	0,89 (SD: 0,88)	0,98 (SD: 0,85)	1,02 (SD: 0,90)	1,08 (SD: 0,86)	0,98 (SD: 0,89)
<i>SUN</i>	1,0 (SD: 0,9), dla N=489	1,0 (SD: 0,9), dla N=489			1,0 (SD: 0,9), dla N=463
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1,12 (SD: 0,88), N=400	1,24 (SD: 0,88), N=395			
Odsetek nocy bez przebudzeń [%]					
<i>SHINE</i>	46,90% (SD: 44,36)	40,73% (SD: 41,91)	41,22% (SD: 42,35)	35,19% (SD: 41,87)	42,87% (SD: 42,68)
<i>SUN</i>	42,7% (SD: 42,9), dla N=489	39,6% (SD: 42,4), dla N=489			42,2% (SD: 43,0), dla N=463

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	39,4% (SD: 38,8), N=401	33,8% (SD: 37,0), N=399			
Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]					
<i>SHINE</i>	3,40 (SD: 3,52)	3,74 (SD: 4,04)	3,66 (SD: 3,49)	3,55 (SD: 3,42)	3,23 (SD: 3,12)
<i>SUN</i>	3,8 (SD: 3,2), dla N=490	3,9 (SD: 3,3), dla N=489			3,7 (SD: 3,2), dla N=467
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	5,8 (SD: 4,6), N=401	6,0 (SD: 4,5), N=399			
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]					
<i>SHINE</i>	24,03% (SD: 37,26)	20,50% (SD: 34,26)	21,42% (SD: 34,84)	22,18% (SD: 35,68)	24,68% (SD: 36,85)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12,9% (SD: 28,9), N=401	11,4% (SD: 27,2), N=399			
Całkowity wynik kwestionariusza SGRQ					
<i>SHINE</i>	56,53 (SD: 15,75)	53,77 (SD: 16,03)	56,08 (SD: 16,92)	56,69 (SD: 16,44)	55,60 (SD: 17,03)
<i>SUN</i>	54,6 (SD: 17,4), dla N=442	55,1 (SD: 16,4), dla N=446			54,7 (SD: 16,1), dla N=408
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	55,9 (SD: 17,6), N=375	58,6 (SD: 16,9), N=357			
Całkowity wynik domeny oceniającej objawy kwestionariusza SGRQ					
<i>SHINE</i>	67,41 (SD: 18,69)	64,36 (SD: 19,81)	64,71 (SD: 19,82)	65,40 (SD: 19,80)	65,65 (SD: 20,50)
<i>SUN</i>	66,8 (SD: 20,0), dla N=461	65,6 (SD: 19,2), dla N=460			66,3 (SD: 18,1), dla N=431
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	64,6 (SD: 20,5), N=375	66,4 (SD: 19,1), N=360			
Całkowity wynik domeny oceniającej aktywność kwestionariusza SGRQ					
<i>SHINE</i>	71,09 (SD: SD: 16,45)	69,37 (SD: SD: 15,61)	69,27 (SD: SD: 18,36)	70,85 (SD: SD: 17,91)	69,03 (SD: SD: 17,73)
<i>SUN</i>	68,6 (SD: 19,9), dla N=452	70,1 (SD: 17,6), dla N=454			69,5 (SD: 18,1), dla N=415
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	71,7 (SD: 18,0), N=376	74,3 (SD: 18,9), N=358			
Całkowity wynik domeny oceniającej wpływ na życie kwestionariusza SGRQ					
<i>SHINE</i>	44,44 (SD: SD: 19,00)	41,98 (SD: SD: 19,36)	45,43 (SD: SD: 20,25)	45,29 (SD: SD: 19,93)	44,70 (SD: SD: 20,30)
<i>SUN</i>	42,9 (SD: 20,0), dla N=458	43,3 (SD: 19,8), dla N=458			42,5 (SD: 18,8), dla N=421
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	44,0 (SD: 20,8), N=376	47,2 (SD: 20,0), N=360			
Średni wynik oceny duszności w skali mMRC					
<i>Sharafkhaneh</i>	2,9 (SD: 0,9)	3,1 (SD: 0,9)			

	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
2012					
Średnie stężenie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu [nmol/24h]					
SUN	48,68, dla N=48	47,72, dla N=38			36,58, dla N=45

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

co badanie z grupami naprzemiannymi (*crossover*), wszyscy chorzy otrzymali każdą interwencję, więc charakterystyka dotyczy łącznie całej populacji N=90 włączonej do badania;

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach ocenianą interwencją stanowił produkt leczniczy Symbicort (budesonid + formoterol), aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w dawce (160 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, podawany dwa razy dziennie (BID), każdorazowo w dwóch inhalacjach (BUD/FM 160/4,5 µg × 2 inh. BID). Lek ten, w zależności od badania, porównywano z czterema komparatorami: FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch oddzielnych inhalatorach, w dawkach wymienionych wyżej) oraz z placebo.

Z wyjątkiem próby *Lindberg 2007*, badania charakteryzowały się bardzo podobnym schematem podawania ocenianych leków. Po pierwszej wizycie (skryning) rozpoczynał się 2-tygodniowy (w *RISE* 4-tygodniowy) okres wprowadzający (*run-in*), w czasie którego kontynuowano stosowanie ICS (jeśli wcześniej stosowano monoterapię ICS lub skojarzenie z LABA) lub (w *SUN* i *SHINE*) wprowadzano bromek ipratropium w stabilnych dawkach u chorych otrzymujących wcześniej leki antycholinergiczne. Po zakończeniu okresu wprowadzającego chorzy w wyniku przeprowadzonej randomizacji (na 3 wizycie kontrolnej) włączani byli do poszczególnych grup i rozpoczynali zaślepiiony okres leczenia, który w zależności od badania trwał 6 lub 12 miesięcy (wizyty 3-7 lub 3-9). Dwa tygodnie po jego zakończeniu odbywała się kontrola telefoniczna.

Badanie *Lindberg 2007* składało się z 6 wizyt kontrolnych: kwalifikacja do badania na 1, przydział kodu randomizacyjnego na 2, a na kolejnych 4 wizytach podawano interwencje w układzie naprzemiennym

(crossover): pojedyncza dawka, każdorazowo 2 inhalacje (pomiędzy kolejnymi wizytami okres wyptu-kiwania leku ≥ 3 dni).

W całym okresie badania dozwolone było stosowanie salbutamolu (albuterolu) jako leku ratunkowego. W okresie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w leczeniu zaostrzeń dozwolone było stosowanie kortykosteroidów doustnych i pozajelitowych (bez preparatów depot), ksantyn w krótkotrwałym leczeniu, zwiększone stosowanie wziewnych agonistów receptora β -adrenergicznego, agoniści receptora β -adrenergicznego i bromek ipratropium w nebulizacji. Wszelkie wziewne kortykosteroidy i LABA (inne niż badane leki), wziewne LAMA i SABA (inne niż salbutamol/albuterol) i wiele innych leków było zabronionych – w poniższej tabeli przedstawiono szczegółową listę dozwolonych i zabronionych leków.

Tabela 38. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.

Badanie	Oceniane grupy leczenia	Dodatkowe leczenie
<p>SHINE, Tashkin 2008, NCT00206154</p>	<p><u>Etapy badania:</u> skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (<i>run-in</i>), randomizacja (2 wizyty), 26-tyg. (6 mies.) okres leczenia (4 kolejne wizyty: 1, 2, 4 i 6 mies. po randomizacji) i kontrola telefoniczna (30 dni po ostatniej wizycie kontrolnej).</p> <p><u>Okres wprowadzający (<i>run-in</i>):</u> kontynuacja monoterapii ICS (jeśli wcześniej stosowano monoterapię ICS lub skojarzenie z LABA), wprowadzenie bromku ipratropium w stabilnych dawkach u chorych otrzymujących wcześniej leki antycholinergiczne; SABA dozwolone jako leki ratunkowe.</p> <p>Po zakończeniu okresu wprowadzającego (2 wizyty) zakończano terapię ICS i w razie konieczności chorzy otrzymywali dozwolone w badaniu leki ratunkowe (salbutamolu pMDI).</p> <p><u>Na 2 wizycie chorzy w wyniki randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI: 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID • BUD pMDI 160 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320 μg) BID + FM DPI 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID • BUD pMDI (budesonide pMDI; AstraZeneca, Charnwood, Loughborough, UK) 160 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320 μg) BID • FM DPI (formoterol Turbuhaler®; AstraZeneca, Sodertalje, Sweden) 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID • placebo BID <p>Stosowanie salbutamolu zabronione w czasie 6h przed każdą wizytą kontrolną.</p>	<p><u>Dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leki przeciwkaszlowe i mukolityczne nie zawierające efedryny (lub innych substancji rozszerzających oskrzela) ▪ kortykosteroidy donosowe ▪ bromek ipratropium nie w nebulizacji w stabilnej dawce (dozwolone jeśli chory stosował leki antycholinergiczne przed badaniem; podanie zabronione w czasie 8h przed każdą wizytą) ▪ doustni lub oftalmologiczni kardioselektywni antagoniści receptorów β-adrenergicznych (dozwolone jeśli chory stosował antagonistów receptorów β-adrenergicznych w stałej dawce przez 6 mies. przed skryningiem [1wizyta] bez objawów skurczu oskrzeli) ▪ salbutamolu jako lek ratunkowy (dostarczony w badaniu) (podanie zabronione w czasie 6h przed każdą wizytą) <p>Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kortykosteroidy doustne i pozajelitowe (bez preparatów depot) ▪ ksantyny w krótkotrwałym leczeniu ▪ zwiększone stosowanie wziewnych agonistów receptora β-adrenergicznego ▪ agoniści receptora β-adrenergicznego i bromek ipratropium w nebulizacji <p><u>Zabronione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ długodziałające leki antycholinergiczne ▪ wziewne LABA (inne niż badane leki) ▪ wziewne SABA (inne niż salbutamolu)
<p>SUN, Rennard 2009, NCT00206167</p>	<p><u>Etapy badania:</u> skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (<i>run-in</i>), randomizacja (2 wizyty), 52-tyg. (12 mies.) okres leczenia (8 kolejnych wizyt: 1, 2, 4, 6, 9 i 12 mies. po randomizacji) i kontrola telefoniczna (30 dni po ostatniej wizycie kontrolnej).</p> <p><u>Okres wprowadzający (<i>run-in</i>):</u> kontynuacja monoterapii ICS (jeśli wcześniej stosowano monoterapię ICS lub skojarzenie z LABA), i</p>	<p><u>Zabronione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ długodziałające leki antycholinergiczne ▪ wziewne LABA (inne niż badane leki) ▪ wziewne SABA (inne niż salbutamolu)

Badanie	Oceniane grupy leczenia	Dodatkowe leczenie
<p>Sharafkhaneh 2012, NCT00419744, D589CC00003</p>	<p>bromek ipratropium w stabilnych dawkach u chorych otrzymujących wcześniej leki antycholinergiczne; Albuterol (salbutamol) dozwolone jako leki ratunkowe przez cały okres badania.</p> <p>Po zakończeniu okresu wprowadzającego (2 wizyty) zakończano terapię ICS i w razie konieczności chorzy otrzymywali dozwolone w badaniu leki ratunkowe (Albuterol [salbutamol]).</p> <p><u>Na 2 wizycie chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID • FM DPI (Oxis® Turbuhaler®, AstraZeneca, Lund, Sweden) 4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 9 µg) BID • placebo BID <p><u>Etapy badania:</u> skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (<i>run-in</i>), randomizacja (2 wizyty), 52-tyg. (12 mies.) okres leczenia (wizyty 3-9) i kontrola telefoniczna (2 tyg. po zakończeniu leczenia).</p> <p><u>Przed okresem wprowadzającym (<i>run-in</i>) przerywano stosowanie:</u> obecnych leków na POChP z wyjątkiem ICS, w tym LABA, SABA, krótko- lub długodziałające leki antycholinergiczne, doustne β2-agoniści o spowolnionym uwalnianiu, pochodnych ksantyn (np. teofilina), antagoniści leukotrienu lub inhibitory syntazy, leki zawierające efedrynę; chorzy otrzymujący uprzednio leczenie skojarzone ICS/LABA mieli wprowadzaną monoterapię ICS w porównywalnej dawce.</p> <p><u>Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID • BUD/FM pMDI: 80/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 160/9 µg) BID – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie ze względu na nieprawidłowe dawkowanie (stosunek BUD/FM w niewłaściwej proporcji) • FM DPI 4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 9 µg) BID <p>Stosowanie albuterolu zabronione w czasie 6h przed pomiarem PEF.</p>	<p>[albuterol] jako leki ratunkowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ doustni agoniści receptora β-adrenergicznego ▪ leki zawierające efedrynę ▪ antagoniści receptora leukotrienowego i inhibitory 5-lipoksygenazy ▪ pochodne zawierające ksantynę (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia zaostrzeń) ▪ kromoglikan disodowy ▪ nie-kardioselektywni antagoniści receptorów β-adrenergicznych ▪ ICS (inne niż badane leki) (dozwolone w czasie okresu wprowadzającego [<i>run-in</i>]) <p><u>Dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • albuterol pMDI 90 µg × 2 inhalacje w razie konieczności jako lek ratunkowy w czasie skryningu, okresu wprowadzającego i całego badania (podanie zabronione w czasie 6h przed pomiarem PEF) <p><u>Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy doustne i pojedyncze podanie pozajelitowych kortykosteroidów (bez preparatów depot) • ksantyny • agoniści receptora β-adrenergicznego i bromek ipratropium w inhalacji lub nebulizacji <p><u>Zabronione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wziewne LABA • wziewne kortykosteroidy • SABA (inne niż badane leki) • doustni β2-agoniści • leki zawierające efedrynę • antagoniści receptora leukotrienowego i inhibitory 5-lipoksygenazy • nie-kardioselektywni antagoniści receptorów β-adrenergicznych • silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol)
<p>RISE, Ferguson 2017, NCT02157935</p>	<p><u>Etapy badania:</u> skryning (1 wizyta), 4-tyg. okres wprowadzający (<i>run-in</i>), randomizacja (3 wizyty), 26-tyg. (6 mies.) okres leczenia (wizyty 3-7) i kontrola telefoniczna (2 tyg. po zakończeniu leczenia).</p> <p><u>Przed okresem wprowadzającym (<i>run-in</i>) przerywano stosowanie:</u> obecnych leków na POChP (z wyj. bromku ipratropium w stabilnej dawce); chorzy rozpoczynali stos. BUD/FM 320/9 µg BID przez 4 tyg. do momentu randomizacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego (definiowanego poniżej) chorych nie poddawano randomizacji. kryteria definiujące pogorszenie stanu klinicznego podczas okresu wpro-</p>	<p><u>Dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • albuterol jako lek ratunkowy od momentu włączenia do badania do zakończenia leczenia <p><u>Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • systemowe kortykosteroidy, ICS (inne niż badane leki), dodatkowe SABA, ksantyny, bromek ipratropium, β2-agoniści, antybiotyki, antagoniści leu-

Badanie	Oceniane grupy leczenia	Dodatkowe leczenie
	<p>wadzącego:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów POChP kwalifikujące się jako zaostrzenie: konieczność leczenia systemowymi kortykosteroidami lub antybiotykami lub hospitalizacja użycie leków ratunkowych określone na podstawie średniej liczby wzięwów/dziennie raportowanych w czasie przynajmniej 4 pełnych raportów (zarówno porannych jak i wieczornych wpisów w dzienniczkach z tego samego dnia) w okresie od włączenia do okresu wprowadzającego konieczność wprowadzenia dodatkowych leków na POChP (np. wprowadzenie ICS/LABA+LAMA) w związku z pogorszeniem objawów <p><u>Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BUD/FM pMDI: 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID FM DPI 4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 9 µg) BID 	<p>kotrienu, inhibitor 5-lipoksygenazy, efedryna, wziewny kromoglikan disodowy i wziewny nedokromil sodowy</p> <p><u>Zabronione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wziewne ICS lub LABA (inne niż badane leki) wziewne LAMA wziewne SABA (inne niż albuterol lub salbutamol) bromek ipratropium (chyba że pacjent stosował stabilne dawki w formułacji pMDI, nie przekraczające 2 wzięwy co 6h) doustni β2-agoniści leki zawierające efedrynę antagoniści leukotrienów inhibitory 5-lipoksygenazy wszelkie prewencyjne antybiotyki (np. makrolidy) roflumilast jakiegokolwiek leki biologiczne
<p>Lindberg 2007, D5899C00748</p> <p>6 wizyt kontrolnych, kwalifikacja do badania na 1, przydział kodu randomizacyjnego na 2, a na kolejnych 4 wizytach podawano interwencje: pojedyncza dawka, każdorazowo 2 inhalacje (pomiędzy kolejnymi wizytami okres wyplukiwania leku ≥3 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> BUD/FM pMDI (Symbicort, AstraZeneca, Lund, Sweden): 160/4,5 µg placebo pMDI <p>Leki podawano odpowiednimi inhalatorami pMDI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>dozwolone</u> ICS w stabilnej dawce, SABA lub bromek ipratropium stosowane jako leki przeciwbólowe (z wyj. 8h przed i w czasie wizyty kontrolnej); <u>zabronione</u> LABA (zakończone 48h przed 1 wizytą kontrolną, na cały okres trwania badania); chorzy stosujący skojarzenie ICS/LABA musieli zakończyć jego stosowanie i kontynuować monoterapię ICS w tej samej dawce 	

8.4 Skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę skuteczności BUD/FM pMDI w porównaniu do komparatorów: FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID), BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch oddzielnych inhalatorach, w dawkach wymienionych wyżej) oraz placebo. W opisywanych badaniach populację stanowili chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali lek i były dla nich dostępne dane z późniejszych pomiarów, dlatego dla poszczególnych punktów końcowych wielkość grupy w danym badaniu może być różna. W zależności od badania okres obserwacji wynosił 6 miesięcy (*SHINE* i *RISE*) albo 12 miesięcy (*SUN* i *Sharafkhaneh 2012*). W badaniu *Lindberg 2007* oceniano w poszczególne interwencje po podaniu pojedynczej dawki (*single-dose study*) w schemacie naprzemianległym (*crossover*), a obserwacja dla każdego z leków wynosiła 1 dzień.

Z każdego z badań przedstawiono dostępne dane zamieszczone w publikacjach albo suplementach, nie odczytywano wartości z wykresów (chyba że na wykresie podano liczbową wartość). Istotność statystyczną dla poszczególnych porównań przedstawiono zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacjach. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Ze względu na obecność różnych grup interwencji w poszczególnych badaniach, aby pokazać jakie interwencje są w danym badaniu dla każdego z badań szarym kolorem zaznaczono komórki im przyporządkowane. Puste białe komórki oznaczają brak danej grupy w badaniu.

Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizy danych z badań. W przypadku dostępnych wartości średnich zmian w grupie i SD, obliczano średnią różnicę między grupami, zawsze BUD/FM pMDI vs komparator (BUD pMDI + FM DPI, BUD pMDI, FM DPI, placebo). W przypadku dostępnych danych z kilku badań obliczano metaanalizę odwrotnych wariacji (w badaniach *SHINE* i *RISE* podawano zawsze wynik MD z 95% CI, bez informacji o liczbie chorych w grupie, dla której wykonywane były obliczenia). W badaniu analizy wykonywano modelem ANCOVA z uwzględnieniem dopasowania na leczenie, kraj i wartość początkową. Należy zaznaczyć, że w badaniu tym uzyskano bardzo małe wartości SD dla średnich zmian poszczególnych parametrów, dlatego w metaanalizach miało dużą wagę, a w związku z tym miało duży wpływ na wynik końcowy metaanalizy.

8.4.1 Zmiana FEV₁ po podaniu leku [%]

Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, z ang. *forced expiratory volume in 1 second*) określa objętość powietrza wydalaną z płuc w pierwszej sekundzie natężonego wydechu.

W badaniu *Lindberg 2007* zmiana FEV₁ była mierzona po 3, 5, 180 minutach od podania leku. Autorzy badania podawali procentową zmianę wartości FEV₁ po podaniu leku w stosunku do pomiaru początkowego (przed podaniem leku). Obliczano również maksymalną zmianę oraz średnią zmianę FEV₁ w okresie 0-180 min po podaniu leku.

BUD/FM pMDI istotnie bardziej niż placebo poprawiał FEV₁ mierzone zarówno w 5 minucie po podaniu leku (pierwszorzędowy punkt końcowy), w 3 minucie jak i 180 minut po podaniu leku ($p < 0,0001$). Stosunek procentowej zmiany FEV₁ w grupie BUD/FM pMDI do grupy placebo dla FEV₁ w 5 minucie po podaniu leku wyniósł 116% (95% CI: 113; 119), a dla pomiarów 180 minut po podaniu leku: 107% (95% CI: 104; 109). Maksymalne zwiększenie FEV₁ wyniosło 0,35 litra w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do 0,14 litra w grupie placebo. Również maksymalna zmiana FEV₁ po podaniu leku i średnia

zmiana FEV1 w czasie 180 minut po podaniu leku była istotnie statystycznie większa w grupie BUD/FM pMDI w stosunku do grupy placebo ($p < 0,0001$).

W tabeli poniżej podano procentową wielkość zmiany w poszczególnych grupach oraz, gdy była dostępna, podano informację o istotności różnicy względem grupy BUD/FM pMDI.

Tabela 39. Średnia procentowa zmiana wartości FEV1 w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie Lindberg 2007.

Badanie	N	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	PBO
Procentowa zmiana FEV1 3 min po podaniu leku	88	single-dose (4 wizyty)	111%	99%, $p < 0,0001$
Procentowa zmiana FEV1 5 min po podaniu leku	88	single-dose (4 wizyty)	115%	100%, $p < 0,0001$
Procentowa zmiana FEV1 180 min po podaniu leku	88	single-dose (4 wizyty)	122%	103%, $p < 0,0001$
Maksymalna zmiana FEV1 po podaniu leku	88	single-dose (4 wizyty)	126%	111%, $p < 0,0001$
Średnia zmiana FEV1 0-180 min po podaniu leku	88	single-dose (4 wizyty)	119%	103%, $p < 0,0001$

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

8.4.2 Średnia zmiana FEV₁ [I]

Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, z ang. *forced expiratory volume in 1 second*) określa objętość powietrza wydalaną z płuc w pierwszej sekundzie natężonego wydechu.

Porównanie BUD/FM pMDI (podawane w jednym inhalatorze) z BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch inhalatorach) nie wykazało istotnych statystycznie różnic w różnicy średniej zmiany FEV₁ przed i po podaniu leku (ocena w badaniu SHINE).

Z kolei porównanie BUD/FM pMDI z monoterapią BUD pMDI przedstawione w próbie SHINE wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść BUD/FM pMDI w różnicy średniej zmiany FEV₁ przed podaniem leku, MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), $p \leq 0,001$ oraz dla różnicy średniej zmiany FEV₁ po podaniu leku MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), $p \leq 0,001$.

Dla porównania BUD/FM pMDI do monoterapii FM DPI wykazano istotną statystycznie różnicę (w większości przypadków na korzyść BUD/FM pMDI) w różnicy średniej zmiany FEV₁ przed podaniem leku

w każdym z włączonych do analizy tego punktu końcowego badań. Średnia różnica zmian FEV1 przed podaniem leku, obliczona na podstawie metaanalizy odwrotnych wariacji wyników z badań *SHINE*, *Sharafkhaneh 2012* i *RISE*, wyniosła: MD = 0,030 l/min (95% CI: 0,029; 0,031), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych ze względu na istotną heterogeniczność danych, $p = 0,8551$. W badaniu *SHINE* wykazano również istotną statystycznie różnicę dla różnicy średnich zmian FEV1 godzinę po podaniu leku, MD = 0,04 l/min (95% CI: 0,00; 0,07), $p = 0,039$. Istotne statystycznie różnice na korzyść BUD/FM pMDI odnotowano również dla średniej różnicy średniej zmiany uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku ocenianego w dniu randomizacji ($p = 0,0006$) oraz na koniec leczenia ($p = 0,0085$), średniej zmiany FEV1 12h po podaniu leku ocenianej w dniu randomizacji ($p = 0,0002$) oraz na koniec leczenia ($p = 0,008$) (wyniki dla tych punktów końcowych odnaleziono wyłącznie w próbie *SUN*).

Porównanie **BUD/FM pMDI z placebo** wykazało istotne statystycznie różnice w różnicy średnich zmian FEV1 przed podaniem leku ($p \leq 0,001$, badanie *SHINE*) i po jego podaniu ($p < 0,001$, badanie *SHINE*). Zamienne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi BUD/FM pMDI vs placebo odnotowano również dla punktów końcowych (ocenianych w badaniu *SUN*): średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku, jeśli pomiaru dokonywano w dniu randomizacji ($p < 0,0001$) lub na końcu leczenia ($p < 0,0001$) oraz średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku, jeśli pomiaru dokonywano w dniu randomizacji ($p < 0,0001$) lub na końcu leczenia ($p = 0,0001$).

W publikacji *Celli 2011* podano, że średnia zmiana FEV1 godzinę po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 230 ml wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI oraz 180 ml wśród chorych z grup FM DPI i 50 ml z grupy placebo, niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Zmiana FEV1 godzinę po podaniu BUD/FM pMDI utrzymywała się na zbliżonym poziomie (w zakresie 340-210 ml) w podgrupach chorych o różnej ciężkości choroby i była wyższa od odnotowywanej w podgrupach otrzymujących FM DPI (110-200 ml) lub placebo (20-90 ml).

W badaniu *SHINE* odnotowano, że u chorych otrzymujących skojarzenie budesonid + formoterol wystąpiła średnia poprawa FEV1 o 15%-18% w ciągu 5 minut po podaniu leku w czasie randomizacji i na końcu leczenia, co uznaje się za poprawę istotną klinicznie (zmiana FEV1 $\geq 15\%$). Podobnie w badaniu *SUN* odnotowano klinicznie istotną poprawę średniej wartości FEV1 w ciągu 5 minut po podaniu leku w czasie randomizacji oraz na końcu leczenia – w grupie BUD/FM pMDI odpowiednio o 20,3% i o 22,4%.

Szczegółowe wyniki z każdego badania oraz wyniki metaanaliz przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie (patrz Tabela 40 i Wykres 8). W metaanalizach przedstawiano wyniki porównania leku Symbicort podawanego w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (BUD/FM pMDI) z poszczególnymi komparatorami – porównanie w ramach metaanalizy z kilku badań możliwe było tylko z formoterolem (FM DPI), ponieważ dla pozostałych komparatorów (BUD pMDI oraz BUD pMDI + FM DPI podawane w dwóch inhalatorach oraz placebo) dane pochodziły tylko z pojedynczych badań.

Tabela 40. Średnia zmiana wartości FEV1 [w litrach] w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	0,09 (SD: 0,22)	0,05 (SD: 0,19); MD=0,04 (95% CI: 0,00; 0,07), p≤0,026	0,01 (SD: 0,19); MD=0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p≤0,001	0,08 (SD: 0,21); MD=0,01 (95% CI: -0,02; 0,05), NS	0,01 (SD: 0,21); MD=0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p≤0,001
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	0,07 (SD: 0,01), N=399	0,04 (SD: 0,01), N=399, p<0,05, MD=0,03 (95% CI: 0,03; 0,03)*, p<0,0001*			
<i>RISE</i>	6 mies.	0,001, N=588	-0,029, N=589, MD=0,030 (95% CI: 0,008; 0,053), p=0,0091			
Wynik metaanalizy			MD= 0,030 (95% CI: 0,029; 0,031)*, p<0,0001*			
			Heterogeniczność: p=0,8551; Model fixed			
Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [l]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	0,21 (SD: 0,21)	0,17 (SD: 0,19); MD=0,04 (95% CI: 0,00; 0,07), p=0,039	0,04 (SD: 0,19); MD=0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p≤0,001	0,20 (SD: 0,23); MD=0,01 (95% CI: -0,02; 0,05), NS	0,04 (SD: 0,21); MD=0,17 (95% CI: 0,14; 0,20), p<0,001
<i>Celli 2011</i> – Populacja ogólna		230, N=217	180, N=227			50, N=230

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
		[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]				
dod. analiza, łączne dane z badań SUN i SHINE [ml]	Umiarkowana POChP	340, N=47	200, N=51			90, N=57
	Ciężka POChP	210, N=110	200, N=125			40, N=125
	Bardzo ciężka POChP	170, N=60	110, N=51			20, N=48
Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [l]						
SUN	12 mies.	0,20 (SD: 0,21); N=121	0,12 (SD: 0,15), N=124, p<0,05, MD=0,08 (95% CI: 0,03; 0,13)*, p=0,0006*			0,03 (SD: 0,15), N=125, p<0,05, MD=0,17 (95% CI: 0,12; 0,22)*, p<0,0001*
Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [l]						
SUN	12 mies.	0,19 (SD: 0,32); N=121	0,10 (SD: 0,20), N=124, p<0,05, MD=0,09 (95% CI: 0,02; 0,16)*, p=0,0085*			-0,00 (SD: 0,21), N=125, p<0,05, MD=0,19 (95% CI: 0,12; 0,26)*, p<0,0001*
Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [l]						
SUN	12 mies.	0,14 (SD: 0,25); N=121	0,04 (SD: 0,15), N=124, p<0,05, MD=0,10 (95% CI: 0,05; 0,15)*, p=0,0002*			0,02 (SD: 0,19), N=125, p<0,05, MD=0,12 (95% CI: 0,06; 0,18)*, p<0,0001*
Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [l]						
SUN	12 mies.	0,12 (SD: 0,31); N=121	0,03 (SD: 0,21), N=124, p<0,05, MD=0,09			-0,02 (SD: 0,26), N=125, p<0,05, MD=0,14

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			(95% CI: 0,02; 0,16)*, p=0,008*			(95% CI: 0,07; 0,21)*, p=0,0001*

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

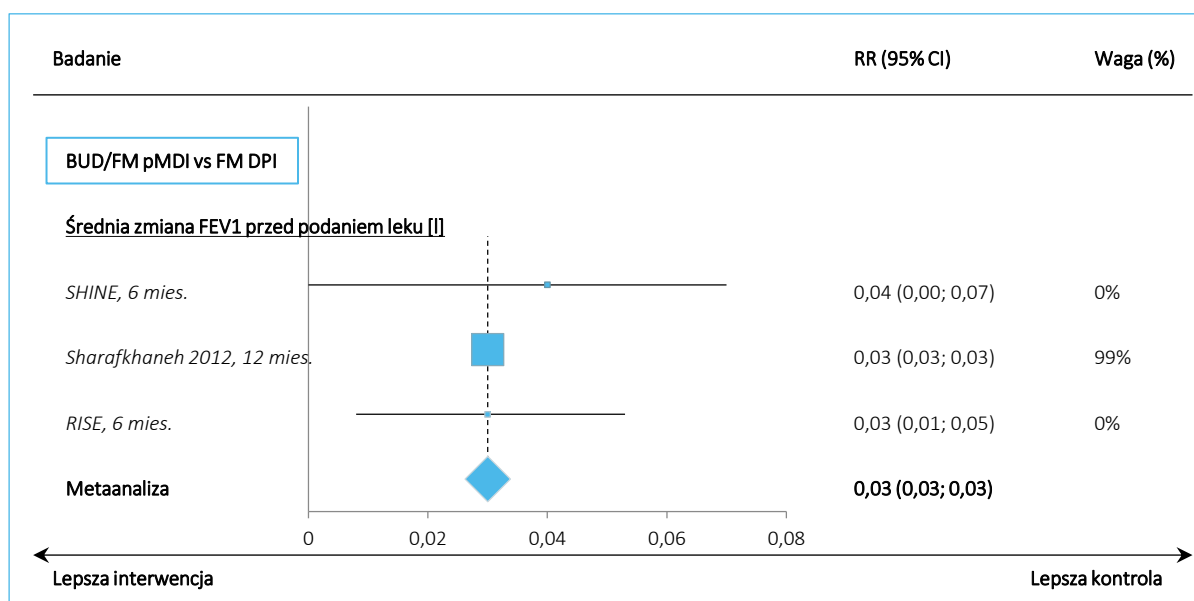
FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

Wykres 8. Średnia różnica zmian FEV1 przed podaniem leku [w litrach]; Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.



8.4.3 Czas do początku działania leku

Autorzy publikacji *Celli 2011* przedstawili dane dotyczące rozszerzania oskrzeli i przewidywanego czasu do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli po podaniu badanego leku ocenianego w momencie randomizacji, a następnie na końcu 6 lub 12 miesiąca obserwacji, odpowiednio w próbach *SHINE* i *SUN*. Wyniki dla tego punktu końcowego raportowano jako odsetek pacjentów uzyskujących 15% poprawę FEV1 od wartości wyjściowej w ciągu 60 minut od podania badanego leku oraz mediany przewidywanego czasu do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli, zdefiniowanego jako czas, w którym połowa pacjentów osiąga 15% poprawę FEV1 od wartości wyjściowej w ciągu 60 minut od podania badanego leku po randomizacji (wartości dla tego punktu końcowego przedstawiano za pomocą Krzywej Kaplan-Meier i porównywano między grupami stosując test log-rank; wartości obliczano oddzielnie dla każdej z grup leczenia w każdym z badań a następnie połączono).

W momencie randomizacji w badaniu *SHINE* mediana przewidywanego czasu do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli była istotnie statystycznie krótsza wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI w porównaniu do BUD pMDI oraz placebo ($p < 0,001$), natomiast w próbie *SUN* istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego odnotowano dla porównania BUD/FM pMDI vs placebo ($p < 0,001$). Łączna analiza danych z prób *SHINE* i *SUN* wykazała, że mediana przewidywanego czasu do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli wyniosła 4,8 min w grupie BUD/FM pMDI i 7,8 min dla grupy FM DPI.

Przewidywany czas do wystąpienia $\geq 15\%$ poprawy FEV1 na końcu 6 (*SHINE*) lub 12 (*SUN*) miesiąca leczenia w porównaniu z wynikiem w momencie randomizacji był zbliżony wśród pacjentów otrzymujących BUD/FM pMDI i uległ wydłużeniu dla pacjentów otrzymujących FM DPI.

Wyniki zaprezentowane w publikacji *Celli 2011* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Rozszerzanie oskrzeli i przewidywany czas do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli w oparciu o $\geq 15\%$ poprawę FEV1 od wartości wyjściowej w ciągu 60 minut od podania badanego leku po randomizacji i zakończeniu leczenia; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie *Celli 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO	
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku (SD) [l]							
<i>SHINE</i>	6 mies.	1,00 (0,41)	1,06 (0,40)	1,01 (0,39)	0,98 (0,36)	1,08 (0,35)	
<i>SUN</i>	12 mies.	1,02 (0,40)	1,00 (0,38)			1,02 (0,43)	
$\geq 15\%$ poprawa FEV1 w czasie randomizacji							
<i>SHINE</i>	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	74 (74,7)	72 (69,2)	29 (30,2)	74 (69,2)	28 (25,9)
	mediana czasu [min]	6 mies.	6,8	9,0	dane niedostępne†	6,2	dane niedostępne†
<i>SUN</i>	% chorych z odpowiedzią	12 mies.	98 (81,0)	90 (72,6)			31 (24,8)
	mediana czasu [min]	12 mies.	4,2	6,0			dane niedostępne†
$\geq 15\%$ poprawa FEV1 na końcu leczenia							
<i>SHINE</i>	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	68 (67,3)	56 (53,8)	33 (34,4)	66 (61,7)	32 (29,6)
	mediana czasu [min]	6 mies.	4,3	18,6	dane niedostępne†	10,8	dane niedostępne†
<i>SUN</i>	% chorych z odpowiedzią	12 mies.	88 (72,7)	74 (59,7)			32 (25,6)
	mediana czasu [min]	12 mies.	4,5	16,3			dane niedostępne†

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane niedostępne, ponieważ $<50\%$ chorych uzyskało 15% poprawę w ciągu pierwszych 60 minut po podaniu interwencji.

8.4.4 Odwracalność FEV₁, IC i FVC

Zarówno w badanie *SHINE* jak i *SUN* chorzy poddawani byli spirometrycznej próbie rozkurczowej z zastosowaniem albuterolu. Dane na temat odwracalności parametrów spirometrycznych przedstawione w publikacji *Celli 2011*.

Oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę FEV₁ o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w czasie 15-30 minut po podaniu albuterolu w momencie skryningu, natomiast w trakcie badania oceniano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę FEV₁ o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem leku w czasie 30 lub 60 minut po podaniu albuterolu w momencie randomizacji. Analiza zmian odwracalności w czasie oparta była na ocenie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli zdefiniowane kryteria odwracalności FEV₁ w momencie randomizacji oraz na końcu leczenia.

Ocenę odwracalności spirometrycznej (dla parametrów IC oraz FVC) oparto o odsetek chorych, którzy uzyskali poprawę IC lub FVC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 1 godziny po podaniu leku w dniu randomizacji. Średnie zmiany w porównaniu z wartością wyjściową (ostatnim pomiarem przed podaniem leku w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki leku przydzielonego w ramach randomizacji) dla FEV₁, IC i FVC w ciągu 1 godziny po podaniu leku były obliczane w dniu randomizacji.

Wszystkie dane dla grup wspólnych dla badań *SHINE* i *SUN* przedstawiono łącznie. Wyniki porównywano pomiędzy wyróżnionymi grupami w ramach populacji ogólnej a także dla wyróżnionych kategorii ciężkości POChP wg klasyfikacji GOLD opartej na wartościach FEV₁ osiągniętych w momencie skryningu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: umiarkowana (od $\geq 50\%$ do $< 80\%$), ciężka (od ≥ 30 do $< 50\%$), bardzo ciężka ($< 30\%$).

Odwracalność FEV₁

Odsetek chorych z populacji ogólnej, u których odnotowano poprawę FEV₁ o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji był wyższy wśród pacjentów przyjmujących BUD/FM pMDI (66,7%) w porównaniu do chorych z ramion komparatorów, w których wyniósł 56,9% w grupie FM DPI oraz 1,85% w grupie PBO (różnica istotna statystycznie RR = 3,60 [95% CI: 2,70; 4,81]); NNT=3 [95% CI: 2; 3]; p < 0,0001).

Porównując odsetki pacjentów uzyskujących odwracalność FEV₁ w poszczególnych kategoriach ciężkości POChP widoczne jest dalsze utrzymywanie się tej tendencji. Istotne statystycznie różnice na korzyść

BUD/FM pMDI odnotowano wśród pacjentów z umiarkowaną POChP w porównaniu do FM DPI (72,3% vs 43,1%; RR = 1,68 [95% CI: 1,17; 2,41]; NNT = 4 [95% CI: 3; 10]; p = 0,0050) oraz w porównaniu do placebo (72,3% vs 26,3%; RR = 2,75 [95% CI: 1,72; 4,39]; NNT = 3 [95% CI: 2; 4]; p < 0,0001). W podgrupie pacjentów z ciężką i bardzo ciężką POChP znamienne statystycznie różnice odnotowano dla porównania z placebo, odpowiednio 60,9% vs 13,9%, RR = 4,37 (95% CI: 2,74; 6,96); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001 oraz 72,9% vs 20,8%, RR = 3,50 (95% CI: 1,97; 6,20); NNT = 2 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001.

Odwracalność IC

W ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę IC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 1 godziny po podaniu leku w dniu randomizacji wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia z zastosowaniem BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo: 54,8% vs 28,0%, RR = 1,96 (95% CI: 1,52; 2,52); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); p < 0,0001. Dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

Biorąc pod uwagę ciężkość POChP znamienne różnice w odsetku osób odnotowujących zdefiniowaną poprawę IC odnotowano wśród pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby w porównaniu do placebo, odpowiednio 55,2% vs 26,1%; RR = 2,11 (95% CI: 1,47; 3,03); NNT = 4 (95% CI: 3; 7); p < 0,0001 i 60,0% vs 31,1%; RR = 1,93 (95% CI: 1,18; 3,15); NNT = 4 (95% CI: 3; 11); p = 0,0086.

Odwracalność FVC

Podobnie, w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących zdefiniowaną poprawę FVC odnotowano istotne statystycznie różnice dla porównania BUD/FM pMDI vs placebo prowadzonego w populacji ogólnej, 58,6% vs 15,5%; RR = 3,80 (95% CI: 2,76; 5,23); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001. Znamienne różnice odnotowano również dla wszystkich porównań prowadzonych w tym schemacie wśród podgrup chorych wyróżnionych ze względu na ciężkość POChP. W podgrupie chorych na umiarkowaną POChP istotnie statystycznie więcej chorych osiągało zdefiniowaną odwracalność FVC w porównaniu z pacjentami przyjmującymi FM DPI, 77,6% vs 54,9%, RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89); NNT = 5 (95% CI: 3; 22); p = 0,0199.

Tabela 42. Odwracalność FEV1 w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie *Celli 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
		[w komórkach dla poszczególnych komparatorów obliczono wartość RR (95% CI) i RD (95% CI) wraz z oceną istotności (wartość p) dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator; w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku obliczono NNT/NNH (95% CI)]		
Odwracalność FEV1,				
procent chorych, którzy uzyskali poprawę FEV1 o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji				
Populacja ogólna		144*/216 (66,7%)	128*/225 (56,9%); RR=1,17 (1,01; 1,36); NNT=11 (6; 133); p=0,0354	42*/227 (18,5%); RR=3,60 (2,70; 4,81); NNT=3 (2; 3); p<0,0001
Umiarkowana POChP	6 i 12 mies.	34*/47 (72,3%)	22*/51 (43,1%); RR=1,68 (1,17; 2,41); NNT=4 (3; 10); p=0,0050	15*/57 (26,3%); RR=2,75 (1,72; 4,39); NNT=3 (2; 4); p<0,0001
Ciężka POChP		67*/110 (60,9%)	74*/123 (60,2%); RR=1,01 (0,82; 1,25); p=0,9073	17*/122 (13,9%); RR=4,37 (2,74; 6,96); NNT=3 (2; 3); p<0,0001
Bardzo ciężka POChP		43*/59 (72,9%)	32*/51 (62,8%); RR=1,16 (0,89; 1,51); p=0,2637	10*/48 (20,8%); RR=3,50 (1,97; 6,20); NNT=2 (2; 3); p<0,0001
Odwracalność IC;				
procent chorych, którzy uzyskali poprawę IC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji				
Populacja ogólna		103*/188 (54,8%)	103*/206 (50,0%); RR=1,10 (0,91; 1,32); p=0,3416	58*/207 (28,0%); RR=1,96 (1,52; 2,52); NNT=4 (3; 6); p<0,0001
Umiarkowana POChP	6 i 12 mies.	20*/42 (47,6%)	16*/47 (34,0%); RR=1,40 (0,84; 2,33); p=0,1961	15*/51 (29,4%); RR=1,62 (0,95; 2,75); p=0,0750
Ciężka POChP		53*/96 (55,2%)	63*/116 (54,3%); RR=1,02 (0,80; 1,30); p=0,8959	29*/111 (26,1%); RR=2,11 (1,47; 3,03); NNT=4 (3; 7); p<0,0001
Bardzo ciężka POChP		30*/50 (60,0%)	24*/43 (55,8%); RR=1,08 (0,76; 1,52); p=0,6848	14*/45 (31,1%); RR=1,93 (1,18; 3,15); NNT=4 (3; 11); p=0,0086
Odwracalność FVC;				
procent chorych, którzy uzyskali poprawę FVC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji				
Populacja ogólna	6 i 12 mies.	129*/220 (58,6%)	129*/228 (56,6%); RR=1,04 (0,88; 1,21); p=0,6595	36*/233 (15,5%); RR=3,80 (2,76; 5,23); NNT=3 (2; 3);

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
		[w komórkach dla poszczególnych komparatorów obliczono wartość RR (95% CI) i RD (95% CI) wraz z oceną istotności (wartość p) dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator; w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku obliczono NNT/NNH (95% CI)]		
				p<0,0001
Umiarkowana POChP		38*/49 (77,6%)	28*/51 (54,9%); RR=1,41 (1,06; 1,89); NNT=5 (3; 22); p=0,0199	13*/57 (22,8%); RR=3,40 (2,06; 5,61); NNT=2 (2; 3); p<0,0001
Ciężka POChP		63*/110 (57,3%)	81*/125 (64,8%); RR=0,88 (0,72; 1,09); p=0,2418	20*/126 (15,9%); RR=3,61 (2,34; 5,56); NNT=3 (2; 4); p<0,0001
Bardzo ciężka POChP		28*/61 (45,9%)	20*/52 (38,5%); RR=1,19 (0,77; 1,85); p=0,4294	3*/49 (6,1%); RR=7,50 (2,42; 23,20); NNT=3 (2; 4); p=0,0005

8.4.5 Zmiana pojemności wdechowej (IC) po podaniu leku

W próbie *Lindberg 2007* oceniano procentową zmianę IC 15 minut po podaniu leku, maksymalną zmianę IC po podaniu leku oraz ogólny wpływ na IC w trakcie obserwacji. W próbie *SHINE* ocenę IC przed i 1 godzinę po podaniu leku prowadzono wśród 618 pacjentów, którzy zdecydowali się na udział w 12-godzinnej serii testów spirometrycznych, natomiast w próbie *SUN* w testach tych brało udział 491 pacjentów, u których dane na temat IC przed i 1 godzinę po podaniu leku prowadzono w momencie randomizacji, 6 i 12 miesiącu leczenia. Z kolei autorzy publikacji *Celli 2011* przedstawili średnie zmiany IC w porównaniu z wartością wyjściową (ostatnim pomiarem przed podaniem leku w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki leku przydzielonego w ramach randomizacji) w ciągu 1 godziny po podaniu leku, które były obliczane w dniu randomizacji.

W badaniu *SHINE* u pacjentów poddanych serii badań spirometrycznych średnia zmiana IC godzinę po podaniu leku była istotnie statystycznie wyższa wśród pacjentów przyjmujących BUD/FM pMDI vs placebo: 290 ml vs 100 ml, $p < 0,001$ oraz w porównaniu do BUD pMDI: 290 ml vs 80 ml, $p < 0,001$. W ocenie średnich zmian ICS przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Podobnie w próbie *SUN* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średnich zmian IC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.

W badaniu *SUN* dla porównania BUD/FM pMDI vs placebo oraz BUD/FM pMDI vs FM DPI odnotowano istotnie statystycznie większą średnią zmianę IC w godzinę po podaniu leku rozszerzającego oskrzela

w okresie leczenia po randomizacji, odpowiednio $p < 0,001$ i $p \leq 0,018$. Stosowanie BUD/FM pMDI związane było z około 25% poprawą IC (o 350 ml), natomiast po zastosowaniu FM DPI wyniosła ona około 17% (210 ml).

W publikacji *Celli 2011* podano, że średnia zmiana IC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 320 ml wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI oraz 250 ml wśród chorych z grup FM DPI i 100 ml z grupy placebo, niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Zmiana IC po podaniu BUD/FM pMDI utrzymywała się na zbliżonym poziomie (w zakresie 290-330 ml) w podgrupach chorych o różnej ciężkości choroby i była wyższa od odnotowywanej w podgrupach otrzymujących FM DPI (110-290 ml) lub placebo (80-130 ml).

W tabeli poniżej podano procentową wielkość zmiany w poszczególnych grupach oraz, gdy była dostępna, podano informację o istotności różnicy względem grupy BUD/FM pMDI.

Tabela 43. Procentowa zmiana wartości IC w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP lub astmę oskrzelową.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	PBO
Procentowa zmiana IC 15 min po podaniu leku					
<i>Lindberg 2007</i>	single-dose (4 wizyty)	114%			103%, $p < 0,0001$
Maksymalna zmiana IC po podaniu leku					
<i>Lindberg 2007</i>	single-dose (4 wizyty)	128%			113%, $p < 0,0001$
Średnia zmiana IC 1h po podaniu leku [ml]					
<i>SHINE</i>	6 mies.	290	340	80, $p < 0,001$	100, $p < 0,001$
<i>SUN</i>	12 mies.	350	210, $p \leq 0,018$		bd., $p < 0,001$
<i>Celli 2011</i> – dod. analiza, łączone dane z badań SUN i SHINE	Populacja ogólna	320, N=188	250, N=206		100, N=207
	Umiarkowana POChP	320, N=42	110, N=47		130, N=51
	Ciężka POChP	330, N=96	290, N=116		80, N=111
	Bardzo ciężka POChP	290, N=50	270, N=43		100, N=45
Średnia zmiana IC 0-180 min po podaniu leku					
<i>Lindberg 2007</i>	single-dose (4 wizyty)	118%			104%, $p < 0,0001$

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

8.4.6 Zmiana FVC po podaniu leku

Pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu, czyli nasiloną pojemność życiowa (FVC, z ang. *forced vital capacity*) określa całkowitą objętość powietrza, która jest wydychana z płuc podczas maksymalnego wydechu (wykonanego po maksymalnym możliwym wdechu). Dane dotyczące tego punktu końcowego pochodzą z badania *Sharafkhaneh 2012* i *Celli 2011*. W badaniu *Celli 2011* wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie ciężkości POChP.

W badaniu *Sharafkhaneh 2012* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę średniej wartości FVC mierzonej przed podaniem leku u chorych z grupy **BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI**. Średnia różnica zmiany wartości FVC przed podaniem leku wyniosła: MD = 0,02 litra (95% CI: 0,02; 0,02), $p < 0,0001$.

W badaniu *Celli 2011* w każdej z grup odnotowano zwiększenie średniej wartości FVC 1h po podaniu leku. Uzyskane zmiany były liczbowo większe w grupie BUD/FM pMDI niż w grupie FM DPI oraz placebo. U chorych leczonych BUD/FM pMDI największą poprawę obserwowano w podgrupie pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (średnia zmiana 450 ml), w populacji ogólnej zmiana ta wyniosła 400 ml, 350 ml w grupie FM DPI i 100 ml w placebo. Autorzy publikacji nie wykonywali formalnego oszacowania statystycznego różnic pomiędzy grupami dla analizy uwzględniającej nasilenie choroby, wyniki przedstawili w postaci średniej zmiany w danej podgrupie bez wartości SD, nie było więc możliwe samodzielne.

Tabela 44. Procentowa zmiana wartości FVC w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
Średnia zmiana FVC przed podaniem leku [l]				
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	0,08 (SD: 0,02), N=399	0,06 (SD: 0,02), N=399, MD= 0,02 (95% CI: 0,02; 0,02)*, p<0,0001*	
Średnia zmiana FVC 1h po podaniu leku [ml]				
<i>Celli 2011</i> – dod.	Populacja ogólna	6 i 12 mies.	400, N=216	350, N=225
				100, N=227

Badanie		Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
analiza, łączne dane z badań SUN i SHINE	Umiarkowana POChP		420, N=47	310, N=51	210, N=57
	Ciężka POChP		360, N=110	370, N=123	50, N=122
	Bardzo ciężka POChP		450, N=59	330, N=51	80, N=48

8.4.7 Zaostrzenia POChP

Zaostrzenia POChP zdefiniowane były jako pogorszenie objawów choroby wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub hospitalizacji. Dodatkowo w badaniu *Sharafkhaneh 2012* podano, że użycie antybiotyków w pogorszeniu POChP lub potencjalnie powiązanych stanach klinicznych (np. zakażenia układu oddechowego) wykluczało zdarzenie z definicji zaostrzenia (w analizie *post-hoc* uwzględniono je w dodatkowych analizach). Z kolei w badaniu *RISE* – wymagano pogorszenia ≥ 2 głównych objawów lub 1 głównego objawu i ≥ 1 pomniejszego przez ≥ 2 kolejne dni, wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami przez ≥ 3 dni i/lub antybiotykami (umiarkowane zaostrzenia) i/lub hospitalizacji (poważne zaostrzenia); a objawy musiały spełniać zmodyfikowane kryteria Anthoni-sen’a. Na poważne objawy składała się: zwiększona duszność, zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny, zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny; pomniejsze objawy: ból gardła, przeziębienie, gorączka bez znanej przyczyny, nasilenie świstów lub kaszlu.

8.4.7.1 Częstość zaostrzeń

W badaniu *RISE* wykonano dwie analizy: analizę „*on-treatment*” (główna) uwzględniającą zaostrzenia występujące od momentu randomizacji do zakończenia leczenia, oraz analizę „*on-study*” (wrażliwości) uwzględniającą zaostrzenia raportowane od momentu randomizacji do 7 wizyty kontrolnej (koniec badania) lub do ostatniego raportowania zaostrzeń, włącznie z danymi dostępnymi po okresie leczenia, bez względu czy terapia była kontynuowana. W badaniu *Sharafkhaneh 2012* do analizy zaostrzeń wykorzystano model regresji Poisson’a, z dopasowaniem dla różnego czasu ekspozycji na lek, kraj, wartości skrajne. Dane dotyczące stosunku częstości zaostrzeń pomiędzy grupami BUD/FM pMDI i FM DPI dla badań *SHINE* i *SUN* pochodzą z wykresu w publikacji badania *RISE*. Wykonanie metaanalizy danych z badań możliwe było tylko dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI – w obliczeniach postużono się modelem odwrotnej wariancji, wykorzystując z badania *RISE* wyniki głównej analizy (*on-treatment*), jako najbardziej odpowiadające wynikom pozostałych badań. **Metaanaliza częstości występowania zaostrzeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji) w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do grupy FM DPI wyniosła: RR = 0,73 (95% CI: 0,66; 0,81), wskazując na**

istotnie statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń u chorych leczonych produktem Symbicort, $p < 0,0001$. Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie, $p = 0,5893$ (Tabela 45, Wykres 9).

W badaniu *SHINE* dla każdej z grup interwencji podano częstość zaostrzeń na pacjento-rok leczenia. Nie podano danych dla stosunku częstości pomiędzy poszczególnymi grupami, ale podano informację, że porównanie BUD/FM pMDI z każdą z grup (FM DPI, BUD pMDI, FM DPI + BUD pMDI, placebo) nie było istotne statystycznie. Jednocześnie w badaniu zaznaczono, że nie miało ono wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnicy w częstości zaostrzeń.

Również **liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów** na pacjento-rok leczenia była istotnie statystycznie mniejsza **w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do grupy FM DPI**. Stosunek częstości wystąpienia takiego zdarzenia pomiędzy grupami wyniósł $RR = 0,652$ (95% CI: 0,533; 0,797), $p < 0,001$, wskazując na większą korzyść z leczenia BUD/FM pMDI (wyniki z badania *Sharafkhaneh 2012*). W badaniu *SHINE* wykazano istotną różnicę na korzyść BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI, porównanie z pozostałymi grupami nie osiągnęło progu istotności statystycznej.

Natomiast w przypadku oceny **częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji** na pacjento-rok leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla porównania **BUD/FM pMDI vs FM DPI** (wyniki z badania *Sharafkhaneh 2012*), $RR = 0,732$ (95% CI: 0,522; 1,026), $p = 0,070$.

W badaniu *SUN* podano informację, że stwierdzono istotną statystycznie redukcję całkowitej liczby zaostrzeń na pacjento-rok leczenia w grupie BUD/FM pMDI o 37% większą w porównaniu do placebo, $p < 0,001$, i o 25% większą w porównaniu do FM DPI, $p \leq 0,004$. Liczba zaostrzeń wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami na pacjento-rok leczenia w grupie BUD/FM pMDI o 37,5% większą w porównaniu do placebo i o 24,1% w porównaniu do FM DPI, $p \leq 0,006$.

W *Sharafkhaneh 2012* badaniu redukcja całkowitej liczby zaostrzeń na pacjento-rok leczenia w grupie BUD/FM pMDI była o 34,6% większa w porównaniu do FM DPI. Liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów lub wymagających hospitalizacji była w grupie BUD/FM pMDI odpowiednio o 34,8% i 26,8% większa niż w grupie FM DPI. Różnice były istotne statystycznie. W analizie *post-hoc* oceniającej zaostrzenia w oparciu o złożoną definicję (stosowanie antybiotyków i/lub doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacje), liczba zaostrzeń POChP na pacjento-rok leczenia zmniejszyła się o 25,9% bardziej w grupie BUD/FM pMDI (0,867) w porównaniu do FM DPI (1,171), $p = 0,001$.

Natomiast liczba zaostżeń wymagająca podania antybiotykoterapii na pacjento-rok leczenia była wyższa w grupie BUD/FM pMDI (0,229) w porównaniu do FM DPI (0,167), $p = 0,031$.

W poniższej tabeli (Tabela 45) zebrano wszystkie dostępne dane dotyczące częstości zaostżeń w przeleczeniu na pacjento-rok leczenia.

Tabela 45. Liczba zaostżeń na pacjento-rok leczenia; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
Liczba chorych z ≥ 1 zaostżeniem POChP, n (%)						
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	169 (41,8%)	182 (45,2%); RR=0,93 (95% CI: 0,79; 1,08)*, p=0,3405*			
Liczba zaostżeń						
<i>RISE</i>	6 mies.	<i>on-treatment</i> : 223 <i>on-study</i> : 237	<i>on-treatment</i> : 277 <i>on-study</i> : 300			
Liczba zaostżeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji) na pacjento-rok leczenia						
<i>SHINE</i>	6 mies.	0,884	1,098; p \geq 0,060; RR=0,81 (95% CI: 0,61; 1,07), p=0,132 [wartość RR z <i>RISE</i>]	0,882; p \geq 0,060	0,710; p \geq 0,060	1,110; p \geq 0,060
<i>SUN</i>	12 mies.	bd.	RR=0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), p=0,004 [wartość RR z <i>RISE</i>]			bd.
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	klasyczna definicja: 0,700 (SE: 0,084), N=404 rozszerzona definicja:	1,072 (SE: 0,119), N=403; RR=0,654 (95% CI: 0,535; 0,798), p<0,001			
<i>RISE^A</i>	6 mies.	<i>on-treatment</i> : 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), <i>on-study</i> : 0,88 (95% CI: 0,72; 1,06), N=606	<i>on-treatment</i> : 1,12 (95% CI: 0,93, 1,35), RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p=0,0059; <i>on-study</i> : 1,15 (95% CI: 0,96; 1,37), RR=0,77			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
		[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]				
			(95% CI: 0,63; 0,92), p=0,0055, N=613			
Wynik metaanalizy			RR=0,73 (95% CI: 0,66; 0,81)*, p<0,0001*			
			Heterogeniczność: p=0,5893; Model fixed			
Liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów na pacjento-rok leczenia						
SHINE	6 mies.	0,824	1,104; p≤0,043	0,826; p≥0,060	0,684; p≥0,060	1,068; p≥0,060
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	0,680 (SE: 0,082), N=404	1,043 (SE: 0,116), N=403; RR=0,652 (95% CI: 0,533; 0,797), p<0,001			
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji na pacjento-rok leczenia						
SHINE	6 mies.	0,158	liczba zdarzeń we wszystkich grupach 11-22; 0,081-0,108; p<0,05 [brak szczegółowych danych]			
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	0,106 (SE: 0,014), N=404	0,144 (SE: 0,016), N=403; RR=0,732 (95% CI: 0,522; 1,026); p=0,070			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

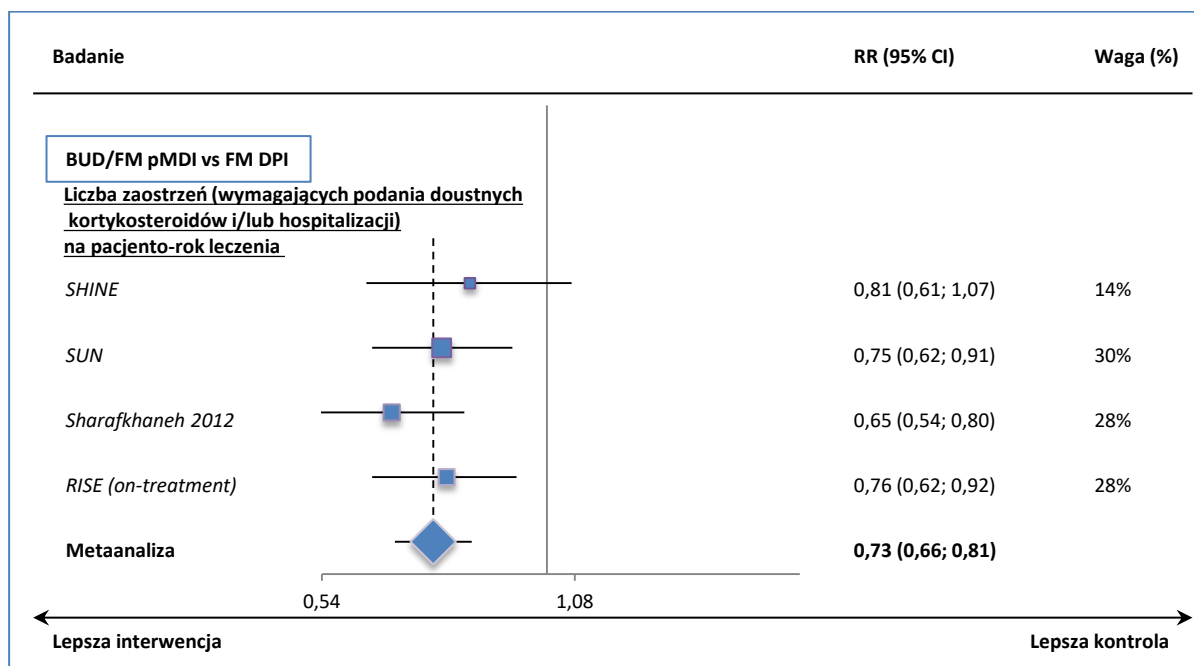
BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ analiza wrażliwości (*on-treatment*) uwzględniła dodatkowe 19 pacjento-lat leczenia w porównaniu do głównej analizy (577 pacjento-lat w porównaniu do 558 pacjento-lat).

Wykres 9. Stosunek częstości (*rate ratio*) wystąpienia zaostżeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji); Symbicort w porównaniu do formoterolu DPI, w populacji chorych na POChP.



W badaniu *RISE* analiza zaostżeń (różnie definiowanych) każdorazowo wskazała na istotne zmniejszenie częstości w grupie **BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI**. Stosunek częstości wszystkich umiarkowanych i ciężkich zaostżeń dla opisywanego porównania wyniósł: RR = 0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p = 0,006. Największe zmniejszenie ryzyka wystąpienia takiego zdarzenia oszacowano dla zaostżeń wymagających hospitalizacji (bez względu na inne leczenie): RR = 0,68 (95% CI: 0,39; 1,17), p = 0,1643. Pozostałe wartości RR (*rate ratio*) kształtowały się w zakresie 0,75 do 0,84, ale wszystkie były istotne statystycznie (szczegółowe wyniki zawiera Tabela 46).

Tabela 46. Liczba zaostżeń; Symbicort w porównaniu do formoterolu DPI, w populacji chorych na POChP; badanie *RISE*.

Zaostżenie	BUD/FM pMDI	FM DPI
Liczba wszystkich umiarkowanych i ciężkich zaostżeń	223 zdarzenia	227 zdarzenia; RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p=0,006
Liczba zaostżeń wymagających hospitalizacji (bez względu na inne leczenie)	26 zdarzeń	36 zdarzeń; RR=0,68 (95% CI: 0,39; 1,17), p=0,1643
Liczba zaostżeń wymagających podania OCS (bez względu na inne leczenie)	194 zdarzenia	243 zdarzenia, RR=0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), p=0,0092
Liczba zaostżeń wymagających antybiotykoterapii (bez względu na inne leczenie)	179 zdarzeń	204 zdarzeń, RR=0,84 (95% CI: 0,68; 1,03), p=0,0944

Zaostrzenie	BUD/FM pMDI	FM DPI
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub OCS (bez względu na inne leczenie)	195 zdarzeń	245 zdarzeń, RR=0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), p=0,0083
Liczba zaostrzeń wymagających OCS i/lub antybiotykoterapii, ale nie hospitalizacji	197 zdarzeń	241 zdarzeń, RR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95), p=0,0133
Liczba zaostrzeń OCS i/lub antybiotykoterapii (bez względu na hospitalizację)	222 zdarzenia	277 zdarzenia, RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p=0,0051

8.4.7.2 Czas do pierwszego zaostrzenia

W badaniu *SUN* czas do pierwszego zaostrzenia był istotnie wydłużony w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo ($p \leq 0,004$) i w porównaniu do FM DPI ($p = 0,026$).

Również w badaniu *Sharafkhaneh 2012* stosowanie BUD/FM pMDI skutkowało istotnym statystycznie wydłużeniem średniego czasu do pierwszego zaostrzenia (zdefiniowanego w protokole) w porównaniu do FM DPI, odpowiednio 277,9 vs 249,8 dni, $p = 0,029$. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia zmniejszyło się o 21,2% w grupie BUD/FM pMDI vs FM DPI, HR = 0,788 (95% CI: 0,639; 0,972), $p = 0,026$.

W badaniu *RISE* czas do pierwszego zaostrzenia wykazał istotną statystycznie redukcję ryzyka jego wystąpienia o 22% w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI, HR = 0,78 (95% CI: 0,64; 0,96), $p = 0,0164$.

Tabela 47. Czas do pierwszego zaostrzenia POChP; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
Średni czas do pierwszego zaostrzenia POChP [dni]				
<i>SUN</i>	12 mies.	bd.	bd., p=0,026	bd., p<0,0045
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	277,9	249,8, p=0,029, HR=0,788 (95% CI: 0,639; 0,972), p = 0,026	
<i>RISE</i>	6 mies.	bd.	bd., HR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,96), p=0,0164	

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inh. BID;

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

8.4.8 Zmiana w porannym i wieczornym PEF [l/min]

Szczytowy przepływ wydechowy (PEF, z ang. *peak expiratory flow*) określa maksymalną szybkość przepływu powietrza w czasie pierwszych milisekund natężonego wydechu. Wyniki oceny tego parametru przedstawiono w badaniach *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012*.

Porównanie BUD/FM pMDI (podawane w jednym inhalatorze) z BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch inhalatorach) nie wykazało istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami w różnicy średniej zmiany w porannej wartości PEF przed podaniem leku, MD = 0,67 l/min (95% CI: -4,48; 5,82). Różnica średnich między grupami nie była również istotna statystycznie dla zmiany w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku, MD = -1,31 l/min (95% CI: -6,52; 3,91). W obydwu grupach stwierdzono poprawę wyników tych parametrów. Wyniki tego porównania pochodzą tylko z badania *SHINE*.

Z kolei **porównanie BUD/FM pMDI z monoterapią BUD pMDI** wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść BUD/FM pMDI zarówno dla różnicy średniej zmiany w porannej wartości PEF przed podaniem leku, MD = 14,09 l/min (95% CI: 8,90; 19,29), $p \leq 0,001$, jak i dla zmiany w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku, MD = 12,67 l/min (95% CI: 7,42; 17,92), $p \leq 0,001$. W obydwu grupach stwierdzono poprawę wyników tych parametrów. Wyniki tego porównania pochodzą tylko z badania *SHINE*.

Wyniki każdego z badań oraz wyniki metaanaliz wskazywały istotnie statystycznie większą poprawę PEF (porannego i wieczornego) po podaniu **BUD/FM pMDI w porównaniu do monoterapii FM DPI**. Średnia różnica zmian porannej wartości PEF przed podaniem leku, obliczona na podstawie metaanalizy odwrotnych wariacji wyników z badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012*, wyniosła: MD = 7,81 l/min (95% CI: 3,10; 12,52), $p = 0,0011$. Obliczenia wykonano modelem efektów losowych ze względu na istotną heterogeniczność danych, $p = 0,0052$. Średnia różnica zmian porannej wartości PEF przed podaniem leku, obliczona na podstawie metaanalizy odwrotnych wariacji z badań *SHINE*, *SUN* i *Sharafkhaneh 2012*, wyniosła: MD = 6,85 l/min (95% CI: 2,52; 11,19), $p = 0,0019$. Obliczenia wykonano modelem efektów losowych ze względu na istotną heterogeniczność danych, $p = 0,0124$.

Również porównanie **BUD/FM pMDI z placebo** wykazało istotne statystycznie różnice między grupami dla każdego z badań (*SHINE* i *SUN*) oraz w obliczonych metaanalizach. Średnia różnica zmian porannej wartości PEF przed podaniem leku, obliczona na podstawie metaanalizy odwrotnych wariacji wyniosła: MD = 18,85 l/min (95% CI: 15,41; 22,29), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, $p = 0,9751$. Średnia różnica zmian porannej

wartości PEF przed podaniem leku, obliczona na podstawie metaanalizy odwrotnych wariancji wyniosła: MD = 15,74 l/min (95% CI: 12,25; 19,23), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, $p = 0,8229$.

Szczegółowe wyniki z każdego badania oraz wyniki metaanaliz przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie (patrz Tabela 48 i Wykres 10). W metaanalizach przedstawiano wyniki porównania leku Symbicort podawanego w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (BUD/FM pMDI) z poszczególnymi komparatorami – porównanie w ramach metaanalizy z kilku badań możliwe było tylko z formoterolem (FM DPI) oraz placebo (PBO), ponieważ dla pozostałych komparatorów (BUD pMDI oraz BUD pMDI + FM DPI podawane w dwóch inhalatorach) dane pochodziły tylko z badania *SHINE*.

Tabela 48. Średnia zmiana w porannym i wieczornym PEF przed podaniem leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na PO-ChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	19,48 (SD: 33,99)	9,66 (SD: 29,15); MD=9,53 (95% CI: 4,38; 14,68), p≤0,001	5,40 (SD: 31,15); MD=14,09 (95% CI: 8,90; 19,29), p≤0,001	18,52 (SD: 34,08); MD=0,67 (95% CI: -4,48; 5,82), NS	-0,02 (SD: 27,66); MD=18,91 (95% CI: 13,79; 24,02), p≤0,001
<i>SUN</i>	12 mies.	20,7 (SD: 39,5); N=487	9,8 (SD: 35,9), N=489, p≤0,012, MD= 10,90 (95% CI: 6,16; 15,64)*, p<0001*			1,9 (SD: 33,5), N=466, p≤0,012, MD= 18,80 (95% CI: 14,16; 23,44)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	21,2 (SD: 3,11), N=399	16,7 (SD: 3,09), N=389, MD= 4,50 (95% CI: 4,07; 4,93)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= 7,81 (95% CI: 3,10; 12,52)*, p=0,0011* Heterogeniczność: p=0,0052; Model random			MD= 18,85 (95% CI: 15,41; 22,29)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,9751; Model fixed
Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	15,52 (SD: 34,37)	7,48 (SD: 30,03); MD=7,73 (95% CI: 2,51; 12,94), p<0,01	2,93 (SD: 29,99); MD=12,67 (95% CI: 7,42; 17,92), p≤0,001	16,36 (SD: 36,08); MD=-1,31 (95% CI: -6,52; 3,91), NS	-0,55 (SD: 28,22); MD=15,30 (95% CI: 10,12; 20,48), p≤0,001
<i>SUN</i>	12 mies.	17,3 (SD: 39,7), N=486	6,9 (SD: 35,9), N=484,			1,2 (SD: 34,5), N=466,

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			p<0,05, MD= 10,40 (95% CI: 5,64; 15,16)*, p<0,0001*			p<0,05, MD= 16,10 (95% CI: 11,38; 20,82)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	18,6 (SD: 3,06), N=400	14,6 (SD: 3,03), N=393, MD= 4,00 (95% CI: 3,58; 4,42)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= 6,85 (95% CI: 2,52; 11,19)*, p=0,0019* Heterogeniczność: p=0,0124; Model random			MD= 15,74 (95% CI: 12,25; 19,23)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,8229; Model fixed

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

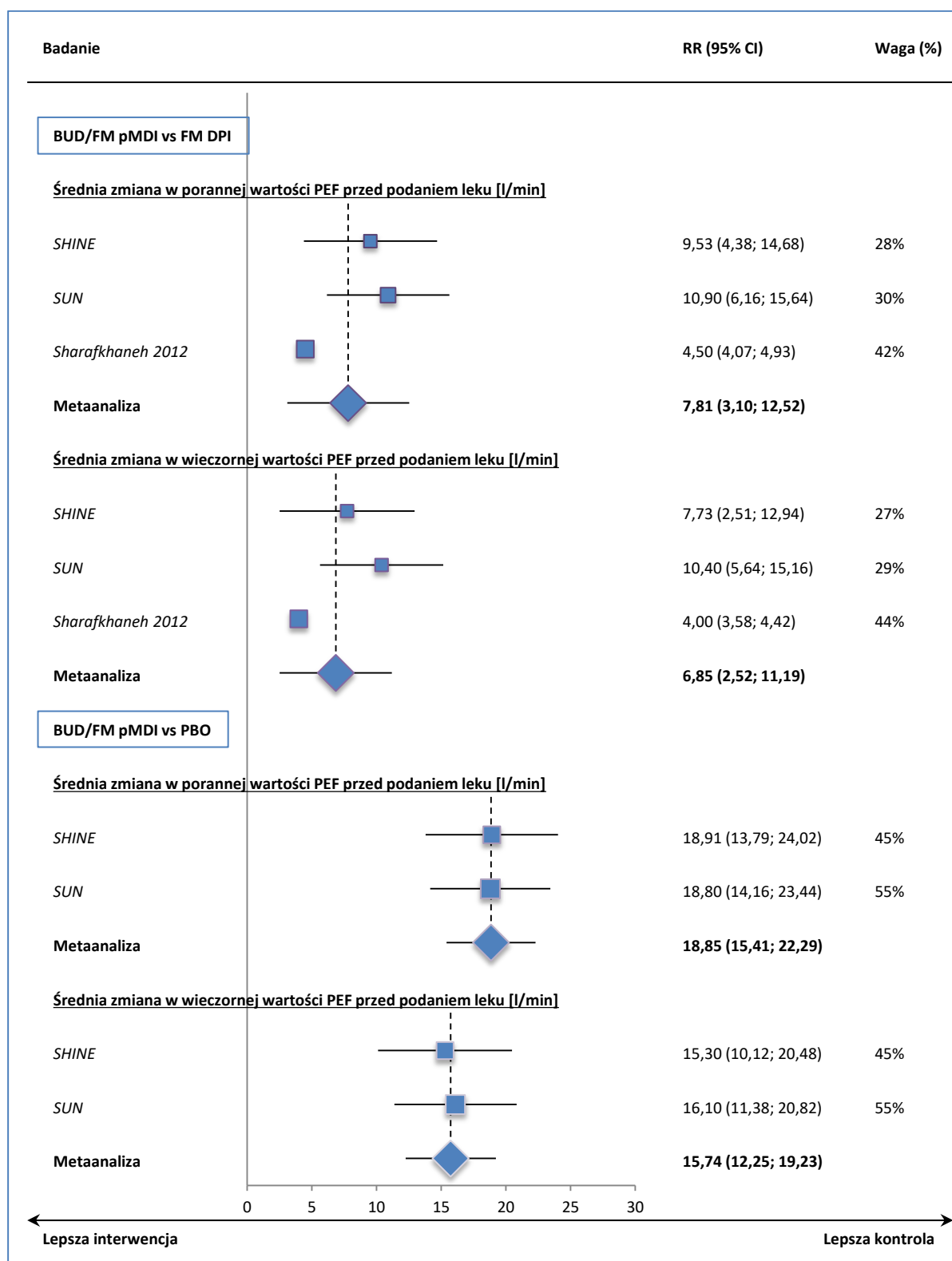
FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Wykres 10. Średnia ważona różnica zmian wyniku w porannej i wieczornej wartości PEF przed podaniem leku; Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.



8.4.9 Nasilenie objawów w ocenie pacjentów – skala BCSS

Skala BCSS (z ang. *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale*) służy do oceny objawów oddechowych (duszność, kaszel, plwocina) – wyższy wynik oznacza zwiększone nasilenie. Średnia zmiana wyniku ogólnego w skali BCSS o $\geq 1,0$ punkt oznacza znaczną poprawę w zakresie odczuwanego nasilenia objawów związaną ze stosowanym leczeniem; zmiana w zakresie $-0,6$ do $-0,7$ umiarkowaną a w zbliżona do $-0,35$ małą, ale wciąż klinicznie istotną. W badaniu *SHINE* podano, że minimalna klinicznie istotna zmiana (MID) wynosi $\geq 0,2$ jednostki.

Porównanie BUD/FM pMDI (podawane w jednym inhalatorze) z BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch inhalatorach) nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie zmiany całkowitego wyniku skali BCSS, ani żadnej ze składowych kwestionariusza (nasilenie duszności, kaszlu, ilości plwociny), jakości snu i wielkości zużycia leków ratunkowych oraz nocy bez przebudzeń i odsetka dni bez użycia leków ratunkowych. W obu grupach uzyskano zmiany wyników świadczące o zmniejszeniu nasilenia objawów choroby (badanie *SHINE*).

W przypadku **porównania BUD/FM pMDI z monoterapią BUD pMDI** w obydwu grupach uzyskano poprawę wyników oceny nasilenia objawów. Dla większości ocenianych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, tylko w przypadku różnicy zmian wyniku oceny nasilenia duszności i różnicy zmian zużycia leków ratunkowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BUD/FM pMDI (badanie *SHINE*).

Porównanie **BUD/FM pMDI z monoterapią FM DPI** wskazało na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych BUD/FM pMDI, jednak w poszczególnych badaniach ocena różnic między grupami nie zawsze była istotna statystycznie. Dla większości rozpatrywanych parametrów (całkowity wynik skali BCSS i jej składowych: nasilenie duszności i kaszlu, ilości plwociny, wynik oceny jakości snu, odsetek nocy bez przebudzeń) wykazano istotnie większą poprawę wyniku w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI. Tylko różnice w zmianie zużycia leków ratunkowych i odsetka dni bez użycia leków ratunkowych nie były istotne statystycznie dla tego porównania (patrz Tabela 49 i Wykres 11, Wykres 12).

Również porównanie **BUD/FM pMDI z placebo** wskazało na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych BUD/FM pMDI, przy czym w poszczególnych badaniach ocena różnic między grupami nie zawsze była istotna statystycznie. Jednak wyniki przeprowadzonych metaanaliz danych z badań wyka-

zały istotne statystycznie zmniejszenie każdego z rozpatrywanych parametrów u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu z placebo (patrz Tabela 49 i Wykres 13, Wykres 14).

W badaniu *SHINE* w każdej z grup uzyskano **klucznie istotną poprawę** w ocenie nasilenia duszności (MID \geq 0,2 jednostki) w porównaniu do wartości początkowych. Porównanie BUD/FM pMDI z placebo nie uzyskało MID.

Szczegółowe wyniki z każdego badania oraz wyniki metaanaliz przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresach (patrz Tabela 49 i Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13, Wykres 14). W metaanalizach przedstawiano wyniki porównania leku Symbicort podawanego w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (BUD/FM pMDI) z poszczególnymi komparatorami – porównanie w ramach metaanalizy z kilku badań możliwe było tylko z formoterolem (FM DPI) oraz placebo (PBO), ponieważ dla pozostałych komparatorów (BUD pMDI oraz BUD pMDI + FM DPI podawane w dwóch inhalatorach) dane pochodziły tylko z badania *SHINE*.

Tabela 49. Średnia zmiana nasilenia objawów choroby w czasie obserwacji na podstawie wyniku skali BCSS i jej składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
Wynik oceny nasilenia duszności [0–4]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-0,33 (SD: 0,58)	-0,23 (SD: 0,64); MD=-0,10 (95% CI: -0,20; 0,00), p<0,05	-0,21 (SD: 0,67); MD=-0,12 (95% CI: -0,22, -0,03), p<0,05	-0,40 (SD: 0,71); MD=0,05 (95% CI: -0,05; 0,15), NS	-0,13 (SD: 0,59); MD=-0,16 (95% CI: -0,25; -0,06), p≤0,001
<i>SUN</i>	12 mies.	-0,37 (SD: 0,66); N=489	-0,29 (SD: 0,62), N=489, p<0,05, MD=-0,08 (95% CI: -0,16; 0,00)*, p=0,0507*			-0,16 (SD: 0,64), N=467, p<0,05, MD=-0,21 (95% CI: -0,29; -0,13)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-0,39 (SD: 0,05), N=401	-0,29 (SD: 0,05), N=398, p<0,05, MD=-0,10 (95% CI: -0,11; -0,09)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD=-0,10 (95% CI: -0,11; -0,09)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,6265; Model fixed			MD=-0,19 (95% CI: -0,25; -0,13)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,4380; Model fixed
Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-0,22 (SD: 0,65)	-0,21 (SD: 0,63); MD=-0,02 (95% CI: -0,12; 0,07), NS	-0,22 (SD: 0,66); MD=-0,01 (95% CI: -0,10; 0,09), NS	-0,32 (SD: 0,68); MD=0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS	-0,12 (SD: 0,63); MD=-0,10 (95% CI: -0,20; -0,01), p<0,05
<i>SUN</i>	12 mies.	-0,29 (SD: 0,71); N=489	-0,23 (SD: 0,67), N=489,			-0,15 (SD: 0,68), N=467,

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			p<0,05, MD = -0,06 (95% CI: -0,15; 0,03)*, p=0,1741*			p<0,05, MD = -0,14 (95% CI: -0,23; -0,05)*, p=0,0018*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-0,42 (SD: 0,05), N=401	-0,41 (SD: 0,05), N=398, MD = -0,01 (95% CI: -0,02; 0,00)*, p=0,0047*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= -0,01 (95% CI: -0,02; 0,00)*, p=0,0032* Heterogeniczność: p=0,5183; Model fixed			MD= -0,12 (95% CI: -0,19; -0,06)*, p=0,0002* Heterogeniczność: p=0,5451; Model fixed
Wynik oceny ilości płwociny [0–4]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-0,06 (SD: 0,65)	-0,09 (SD: 0,65); MD=0,00 (95% CI: -0,09; 0,10), NS	-0,08 (SD: 0,66); MD=-0,02 (95% CI: -0,11; 0,08), NS	-0,16 (SD: 0,65); MD=0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS	-0,05 (SD: 0,60); MD=-0,05 (95% CI: -0,14; 0,04), NS
<i>SUN</i>	12 mies.	-0,15 (SD: 0,74); N=489	-0,10 (SD: 0,68), N=489, MD = -0,05 (95% CI: -0,14; 0,04)*, p=0,2713*			-0,04 (SD: 0,66), N=467, p<0,05, MD = -0,11 (95% CI: -0,20; -0,02)*, p=0,0152*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-0,25 (SD: 0,04), N=401	-0,27 (SD: 0,04), N=398, MD = 0,02 (95% CI: 0,01; 0,03)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= 0,02 (95% CI: 0,01; 0,03)*,			MD= -0,08 (95% CI: -0,14; -0,02)*,

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			p<0,0001*			p=0,0127*
			Heterogeniczność: p=0,2825; Model fixed			Heterogeniczność: p=0,3523; Model fixed
Całkowity wynik skali BCSS [0–12]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-0,61 (SD: 1,60)	-0,51 (SD: 1,57); MD= -0,12 (95% CI: -0,36; 0,13), NS	-0,50 (SD: 1,66); MD= -0,14 (95% CI: -0,39; 0,10), NS	-0,87 (SD: 1,75); MD=0,19 (95% CI: -0,05; 0,43), NS	-0,28 (SD: 1,53); MD=-0,32 (95% CI: -0,56; -0,08), p≤0,01
<i>SUN</i>	12 mies.	-0,8 (SD: 1,8); N=489	-0,6 (SD: 1,6), N=489, p<0,05, MD = -0,20 (95% CI: -0,41; 0,01)*, p=0,0663*			-0,3 (SD: 1,7), N=467, p<0,05, MD = -0,50 (95% CI: -0,72; -0,28)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-1,06 (SD: 0,12), N=401	-0,96 (SD: 0,12), N=398, MD = -0,10 (95% CI: -0,12; -0,08)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= -0,10 (95% CI: -0,12; -0,08)*, p<0,0001*			MD= -0,42 (95% CI: -0,58; -0,25)*, p<0,0001*
			Heterogeniczność: p=0,6499; Model fixed			Heterogeniczność: p=0,2804; Model fixed
Wynik oceny jakości snu [0–4]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-0,23 (SD: 0,60)	-0,17 (SD: 0,61); MD= -0,09 (95% CI: -0,18; 0,00), p<0,05	-0,19 (SD: 0,64); MD= -0,08 (95% CI: -0,17; 0,01), NS	-0,32 (SD: 0,61); MD= 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12), NS	-0,14 (SD: 0,61); MD= -0,12 (95% CI: -0,21; -0,03), p≤0,01
<i>SUN</i>	12 mies.	-0,3 (SD: 0,7); N=489	-0,2 (SD: 0,7), N=489,			-0,1 (SD: 0,7), N=463,

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
		[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]				
			p<0,05, MD = -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01)*, p=0,0255*			p<0,05, MD = -0,20 (95% CI: -0,29; -0,11)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-0,32 (SD: 0,04), N=400	-0,24 (SD: 0,04), N=395, p<0,05, MD = -0,08 (95% CI: -0,09; -0,07)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= -0,08 (95% CI: -0,09; -0,07)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,8846; Model fixed			MD= -0,16 (95% CI: -0,22; -0,10)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,2153; Model fixed
Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	11,09% (SD: 30,71)	9,51% (SD: 30,91); MD=3,27 p.p. (95% CI: -1,53; 8,07), NS	9,11% (SD: 31,00); MD=3,48 p.p. (95% CI: -1,35; 8,31), NS	16,47% (SD: 32,59); MD=-2,26 p.p. (95% CI: -7,07; 2,55), NS	5,58% (SD: 30,50); MD=6,69 p.p. (95% CI: 1,94; 11,44), p≤0,01
<i>SUN</i>	12 mies.	11,8% (SD: 32,1); N=489	10,7% (SD: 33,9), N=489, MD = 1,10 p.p. (95% CI: -3,04; 5,24)*, p=0,6024*			4,6% (SD: 32,9), N=463, p<0,05, MD = 7,20 p.p. (95% CI: 3,07; 11,33)*, p=0,0006*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	10,1% (SD: 2,26), N=401	6,7% (SD: 2,23), N=399, MD = 3,40 (95% CI: 3,09; 3,71)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= 3,39			MD= 6,98

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			(95% CI: 3,08; 3,70)*, p<0,0001*			(95% CI: 3,86; 10,10)*, p<0,0001*
			Heterogeniczność: p=0,5537; Model fixed			Heterogeniczność: p=0,8739; Model fixed
Odsetek nocy z przebudzeniami związanymi z POChP [%]						
<i>RISE</i>	6 mies.	-0,010%, N=603	0,018%, N=610; MD=-0,028 (95% CI: -0,048; -0,009), p=0,0048			
Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-1,04 (SD: 2,59)	-0,95 (SD: 2,95); MD= -0,22 (95% CI: -0,61; 0,18), NS	-0,39 (SD: 2,65); MD= -0,76 (95% CI: -1,16; -0,36), p≤0,001	-1,05 (2,93); MD=- SD: 0,04 (95% CI: -0,43; 0,35), NS	-0,14 (SD: 2,44); MD= -0,83 (95% CI: -1,22; -0,44), p≤0,001
<i>SUN</i>	12 mies.	-1,1 (SD: 2,7); N=490	-0,8 (SD: 2,7), N=489, p<0,05, MD = -0,30 (95% CI: -0,64; 0,04)*, p=0,0822*			0,1 (SD: 2,6), N=467, p<0,05, MD = -1,20 (95% CI: -1,54; -0,86)*, p<0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-1,5 (SD: 0,26), N=401	-0,5 (SD: 0,26), N=399, p<0,01, MD = -1,00 (95% CI: -1,04; -0,96)*, p<0,0001*			
<i>RISE</i>	6 mies.	0,063, N=602	0,266, N=607; MD= -0,203 (95% CI: -0,353; -0,053), p=0,0082			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= -0,44 (95% CI: -0,99; 0,11)*, p=0,1138*			MD= -1,04 (95% CI: -1,30; -0,79)*, p<0,0001*
			Heterogeniczność: p<0,0001; Model random			Heterogeniczność: p=0,1588; Model fixed
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]						
<i>SHINE</i>	6 mies.	16,44% (SD: 36,91)	17,69% (SD: 35,97); MD= 0,19 p.p. (95% CI: -5,11; 5,50), NS	7,44% (SD: 33,83); MD= 10,09 p.p. (95% CI: 4,75; 15,43), p≤0,001	17,65% (SD: 35,38); MD= -0,49 p.p. (95% CI: -5,78; 4,80), NS	7,07% (SD: 30,61); MD= 9,10 p.p. (95% CI: 3,84; 14,36), p≤0,001
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	13,1% (SD: 2,25), N=401	7,5% (SD: 2,23), N=399, p<0,01, MD = 5,60 p.p. (95% CI: 5,29; 5,91)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD= 3,57 (95% CI: -1,56; 8,70)*, p=0,1730*			
			Heterogeniczność: p=0,0460; Model random			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

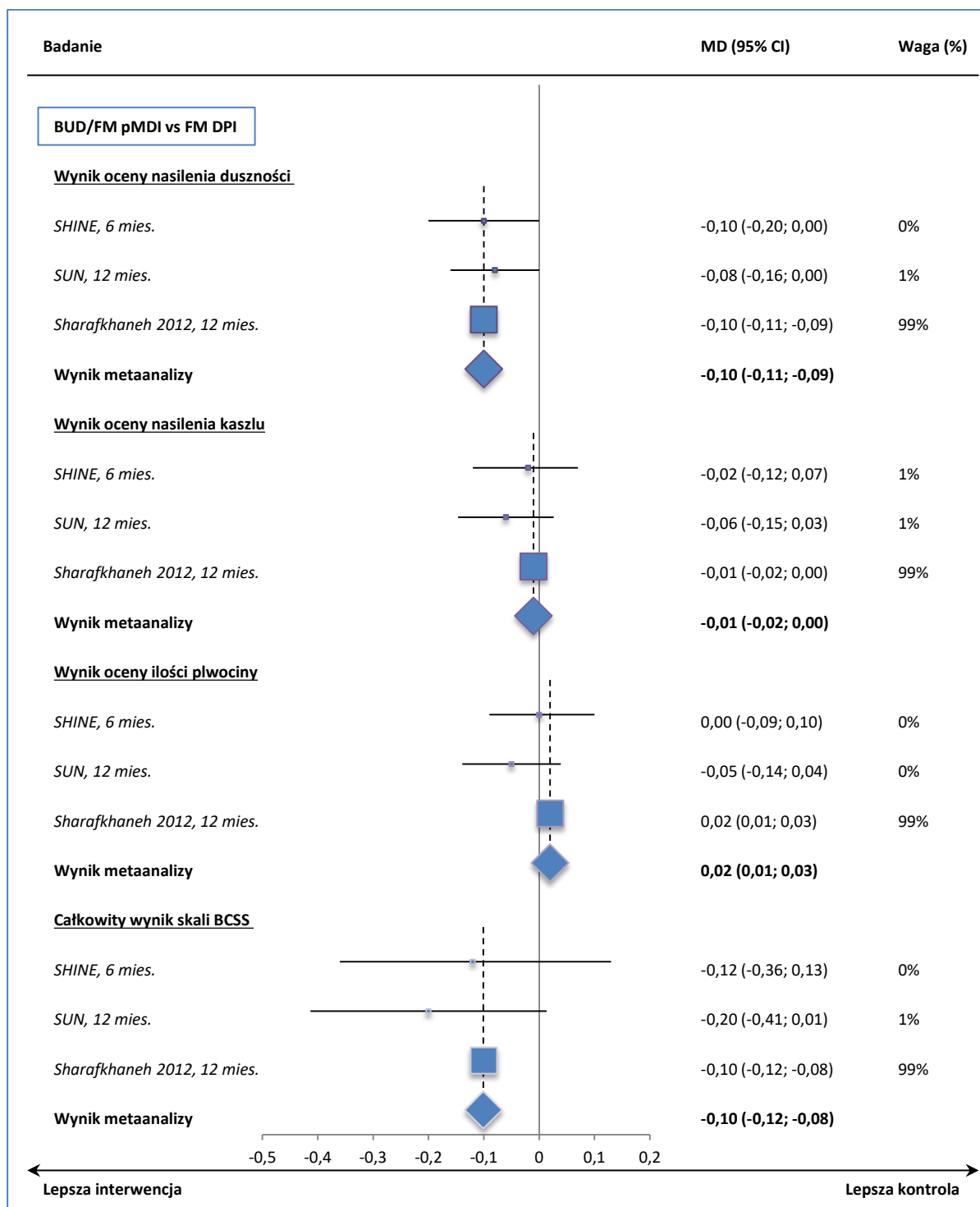
FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

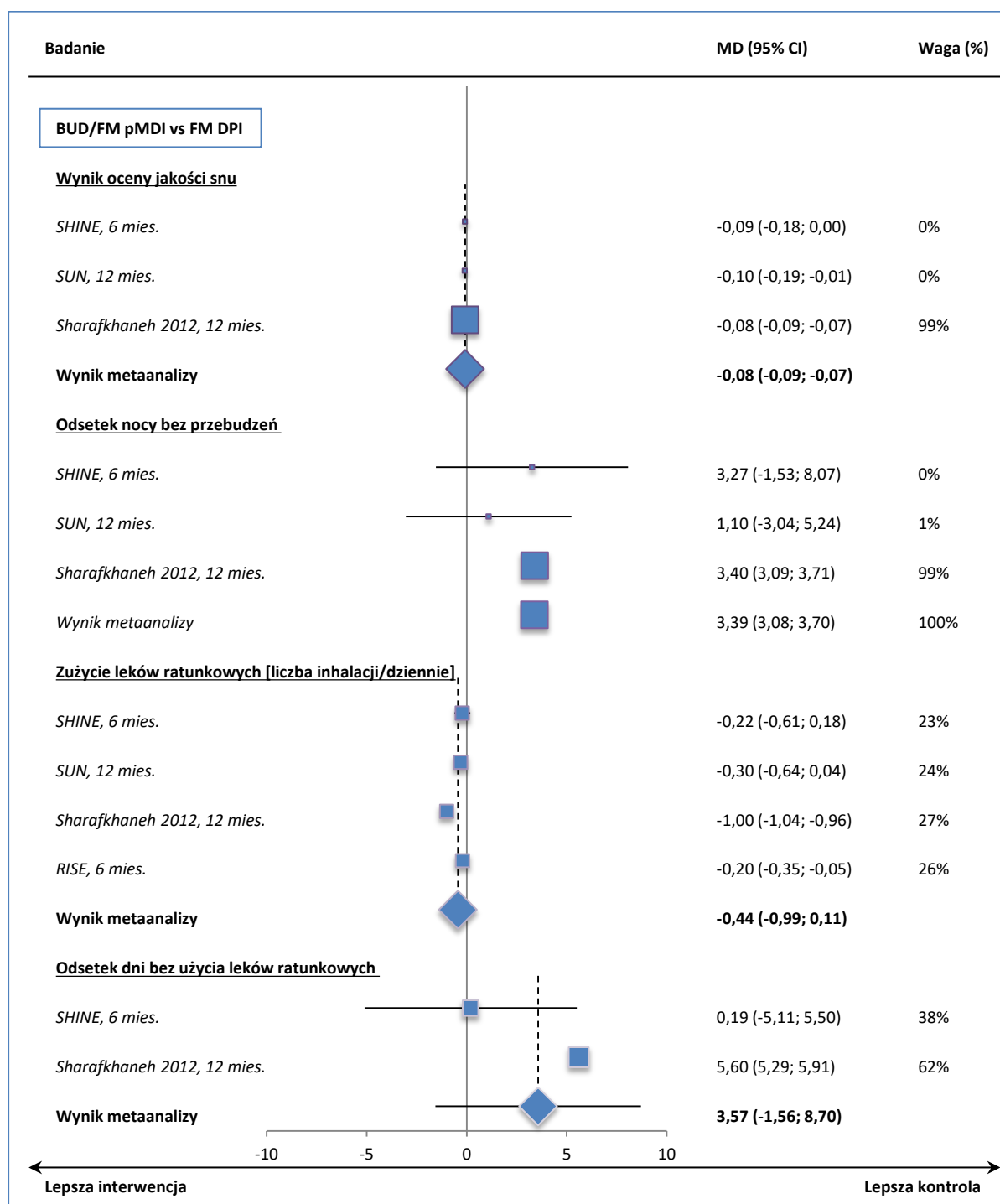
BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

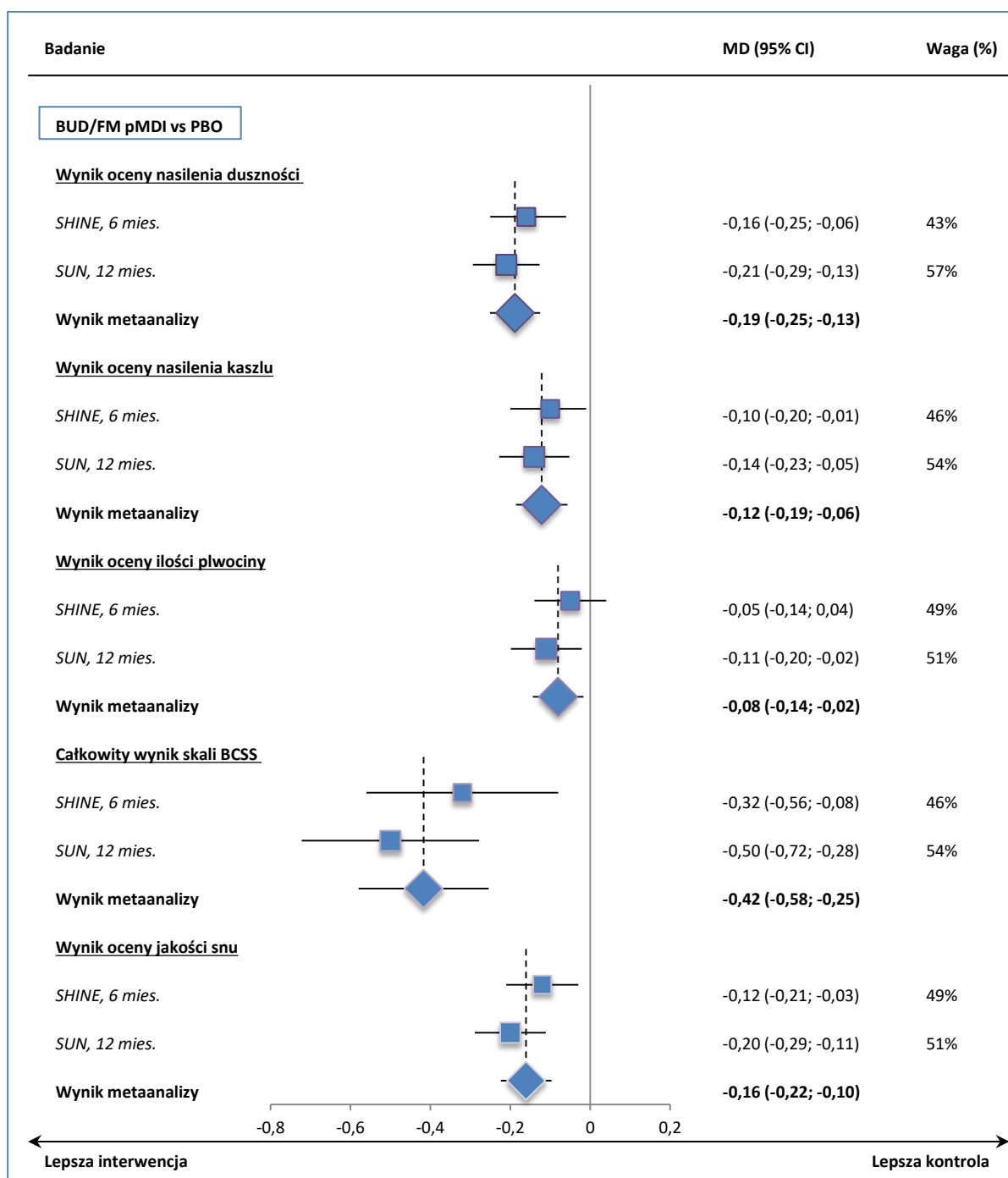
Wykres 11. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza BCSS i jego składowych (nasilenie duszności, kaszlu, ilości plwociny); Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.



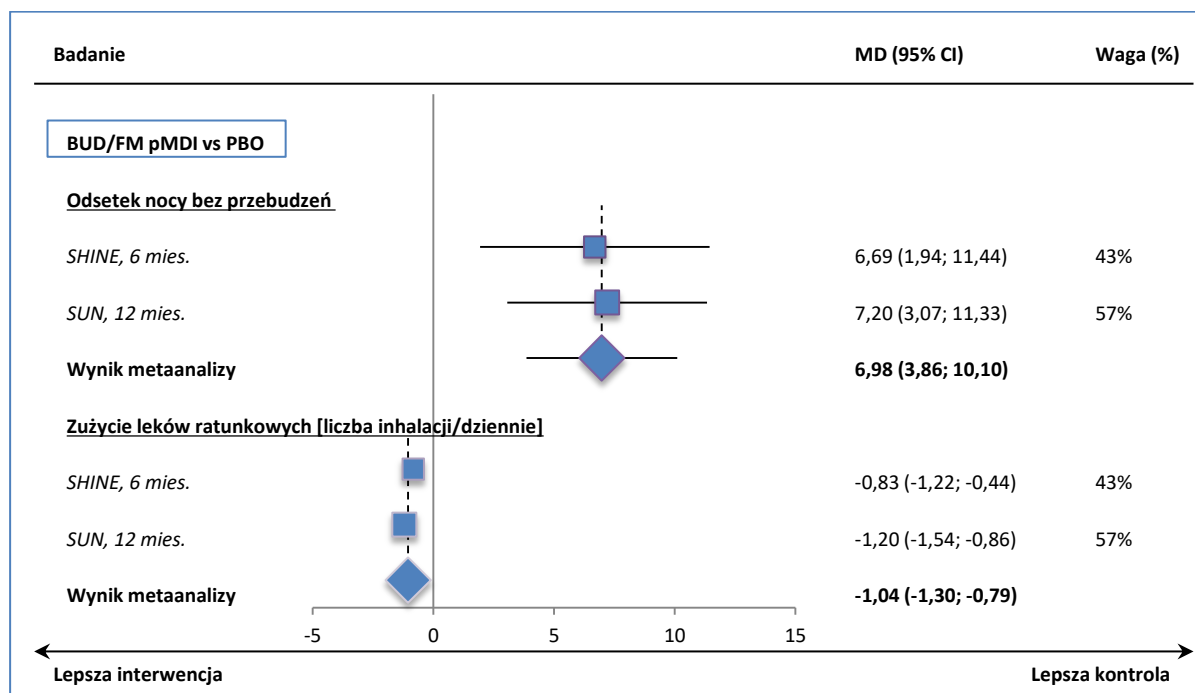
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian oceny jakości snu i zużycia leków ratunkowych, odsetka nocy bez przebudzeń, dni bez użycia leków ratunkowych; Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.



Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza BCSS i jego składowych (nasilenie duszności, kaszlu, ilości plwociny); Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.



Wykres 14. Średnia ważona różnica zmian wyniku oceny jakości snu i zużycia leków ratunkowych, odsetka nocy bez przebudzeń, dni bez użycia leków ratunkowych; Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.



8.4.10 Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SGRQ (ST George's Respiratory Questionnaire)

Kwestionariusz SGRQ (z ang. *ST George's Respiratory Questionnaire*) służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia. Na całkowity wynik (maksymalnie 100 punktów – największe upośledzenie QoL) składa się ocena objawów, aktywności i wpływu na życie. Zmiana wyniku o 4 jednostki jest przyjmowana za minimalną istotną różnicę (MID).

Porównanie BUD/FM pMDI (podawane w jednym inhalatorze) z BUD pMDI + FM DPI (podawane w dwóch inhalatorach) nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie zmiany całkowitego wyniku SGRQ, ani żadnej ze składowych kwestionariusza (objawy, aktywność, wpływ na życie). W obu grupach uzyskano zmniejszenie wyniku świadczące o poprawie jakości życia (badanie SHINE).

W przypadku porównania BUD/FM pMDI z monoterapią BUD pMDI uzyskano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych BUD/FM pMDI

na podstawie różnicy zmiany całkowitego wyniku SGRQ oraz domeny oceniającej objawy, domeny oceniającej aktywność. W przypadku domeny oceniającej wpływ na życie różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W każdym przypadku w obu grupach uzyskano zmniejszenie wyniku świadczące o poprawie jakości życia (badanie *SHINE*).

Porównanie **BUD/FM pMDI z monoterapią FM DPI** wskazało na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych BUD/FM pMDI, jednak w poszczególnych badaniach ocena różnic między grupami nie zawsze była istotna statystycznie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz danych z badań wykazały istotne statystycznie zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ, wyniku domeny oceniającej objawy, wyniku domeny oceniającej aktywność oraz wyniku domeny oceniającej wpływ na życie u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu z FM DPI (patrz Tabela 50 i Wykres 15).

W badaniu *RISE* 38,0% chorych leczonych BUD/FM pMDI uzyskało poprawę jakości życia na podstawie oceny w kwestionariuszu SGRQ, w porównaniu do grupy FM DPI (31,6% chorych) był to istotnie statystycznie lepszy wynik, RR = 1,19 (95% CI: 1,02; 1,39), p = 0,0237, NNT = 16 (95% CI: 9; 115). Z kolei pogorszenie jakości życia raportowano istotnie rzadziej w grupie BUD/FM pMDI vs FM DPI, 27,4% vs 35,4%, RR = 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91), p = 0,0022, NNT = 12 (95% CI: 8; 33).

Również porównanie **BUD/FM pMDI z placebo** wskazało na większą poprawę jakości życia u chorych leczonych BUD/FM pMDI, przy czym w poszczególnych badaniach ocena różnic między grupami nie zawsze była istotna statystycznie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz danych z badań wykazały istotne statystycznie zmniejszenie każdego z rozpatrywanych parametrów (całkowitego wyniku SGRQ, wyniku domeny oceniającej objawy, wyniku domeny oceniającej aktywność oraz wyniku domeny oceniającej wpływ na życie) u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu z placebo (patrz Tabela 50 i Wykres 15).

W badaniu *SHINE* poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ była istotnie większa w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do komparatorów. W grupie BUD/FM pMDI uzyskane różnice względem wartości początkowych były **klucznie istotne (MID \geq 4 punkty)**. Różnice zmian pomiędzy BUD/FM pMDI a placebo nie uzyskały MID na końcu leczenia. Istotnie więcej chorych w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo uzyskało klinicznie istotną poprawę, odpowiednio 45,5% i 35,0%. Z kolei odsetek chorych z pogorszeniem całkowitego wyniku SGRQ (zwiększenie wartości) w stosunku do wartości początkowej był istotnie mniejszy (p \leq 0,047) w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo, odpowiednio 22,5% i 31,1%.

W badaniu *SUN* poprawa całkowitego wyniku SGRQ była istotnie większa w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI i placebo ($p \leq 0,006$), ale zmiany w porównaniu do placebo nie uzyskały MID. Poprawa w ocenie nasilenia duszności (zmniejszenie) była istotnie większa w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo. W każdej z grup uzyskano klinicznie istotną poprawę rzędu 0,2 punktu, ale tylko w grupie BUD/FM pMDI różnica ta wyniosła $\geq 0,2$ punktu. Istotnie więcej chorych ($p < 0,001$) w grupie BUD/FM pMDI uzyskało klinicznie istotną poprawę w ocenie nasilenia duszności w porównaniu do placebo.

Ocena wskaźnika BODE (z ang. *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) i poprawy jakości życia (redukcja wyniku) na końcu leczenia w porównaniu do wartości początkowych, nie wykazał istotnych statystycznie różnic między grupą BUD/FM pMDI i FM DPI. Średnia zmiana wartości wskaźnika BODE była mała i porównywalna dla obu tych grup: odpowiednio -0,38 vs -0,34. Średnia zmiana całkowitego wyniku SGRQ w stosunku do wartości początkowych uzyskała klinicznie istotną poprawę w każdej z grup, ale różnice między grupami nie były statystycznie znamienne.

W badaniu *RISE* odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku SGRQ był mniejszy w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI.

Szczegółowe wyniki z każdego badania oraz wyniki metaanaliz przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie (patrz Tabela 50 i Wykres 15). W metaanalizach przedstawiano wyniki porównania leku Symbicort podawanego w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (BUD/FM pMDI) z poszczególnymi komparatorami – porównanie w ramach metaanalizy z kilku badań możliwe było tylko z formoterolem (FM DPI) oraz placebo (PBO), ponieważ dla pozostałych komparatorów (BUD pMDI oraz BUD pMDI + FM DPI podawane w dwóch inhalatorach) dane pochodziły tylko z badania *SHINE*.

Tabela 50. Średnia zmiana oceny jakości życia w czasie obserwacji na podstawie wyniku kwestionariusza SGRQ i jego składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
Całkowity wynik SGRQ						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-4,32 (SD: 12,17)	-1,24 (SD: 11,35); MD=-2,56 (95% CI: -4,66; -0,47), p<0,05	-1,75 (SD: 13,15); MD=-2,42 (95% CI: -4,52; -0,31), p<0,05	-4,46 (SD: 14,28); MD= 0,09 (95% CI: -1,98; 2,15), NS	-1,02 (SD: 12,41); MD=-3,12 (95% CI: -5,20; -1,04), p<0,01
<i>SUN</i>	12 mies.	-3,9 (SD: 13,5), N=442	-2,9 (SD: 13,3), N=446, MD=-1,0 (95% CI: -2,76; 0,76)*, p=0,2662*			-1,5 (SD: 12,7), N=408, p<0,05, MD=-2,40 (95% CI: -4,16; -0,64)*, p=0,0076*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-7,2 (SD: 1,18), N=375	-5,9 (SD: 1,17), N=357, MD=-1,30 (95% CI: -1,47; -1,13)*, p<0,0001*			
<i>RISE</i>	6 mies.	-1,250, N=589	0,093, N=593, MD=-1,343 (95% CI: -2,318; -0,368), p=0,0070			
<u>Wynik metaanalizy</u>			MD=-1,31 (95% CI: -1,47; -1,14)*, p<0,0001*			MD=-2,70 (95% CI: -4,04; -1,36)*, p=0,0001*
			Heterogeniczność: p=0,6817; Model fixed			Heterogeniczność: p=0,6046; Model fixed
Odsetek chorych z poprawą/pogorszeniem jakości życia na podstawie SGRQ						
<i>RISE</i>	poprawa	6 mies.	230 (38,0%)	194 (31,6%); RR=1,19		

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			(95% CI: 1,02; 1,39), p=0,0237, NNT=16 (95% CI: 9; 115)			
	brak zmian	193 (31,8%)	182 (29,7%); RR=1,07 (95% CI: 0,90; 1,26), p=0,4434			
	pogorszenie	166 (27,4%)	217 (35,4%); RR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91), p=0,0022, NNT=12 (95% CI: 8; 33)			
Wynik domeny oceniającej objawy						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-7,38 (SD: 20,10)	-2,67 (SD: 18,51); MD= -3,39 (95% CI: -6,40; -0,37), p<0,05	-3,19 (SD: 19,15); MD= -3,14 (95% CI: -6,18; -0,11), p<0,05	-5,73 (SD: 21,71); MD= -0,86 (95% CI: -3,84; 2,12), NS	-1,27 (SD: 19,98); MD= -5,49 (95% CI: -8,50; -2,47), p<0,001
<i>SUN</i>	12 mies.	-7,9 (SD: 19,9); N=461	-4,6 (SD: 19,9), N=460, p<0,05, MD= -3,30 (95% CI: -5,87; -0,73)*, p=0,0119*			-2,8 (SD: 19,2), N=431, p<0,05, MD= -5,10 (95% CI: -7,67; -2,53)*, p=0,0001*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-14,5 (SD: 1,58), N=375	-11,8 (SD: 1,56), N=360, MD= -2,70 (95% CI: -2,93; -2,47)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>			MD=-2,71 (95% CI: -2,93; -2,48)*, p<0,0001*			MD=-5,26 (95% CI: -7,22; -3,31)*, p<0,0001*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			Heterogeniczność: p=0,8167; Model fixed		Heterogeniczność: p=0,8469; Model fixed	
Wynik domeny oceniającej aktywność						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-4,37 (SD: 14,06)	-1,27 (SD: 13,85); MD=-2,71 (95% CI: -5,18; -0,24), p<0,05	-0,55 (SD: 14,22); MD=-3,43 (95% CI: -5,89; -0,97), p<0,01	-3,45 (SD: 16,86); MD=-0,87 (95% CI: -3,30; 1,56), NS	-1,01 (SD: 15,25); MD=-2,95 (95% CI: -5,41; -0,49), p<0,05
<i>SUN</i>	12 mies.	-2,3 (SD: 14,9); N=452	-2,1 (SD: 15,0), N=454, MD=-0,20 (95% CI: -2,15; 1,75)*, p=0,8404*			-0,5 (SD: 15,5), N=415, p<0,05, MD=-1,80 (95% CI: -3,83; 0,23)*, p=0,0818*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-6,8 (SD: 1,30), N=376	-5,6 (SD: 1,29), N=358, MD=-1,20 (95% CI: -1,39; -1,01)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>	6-12 mies.		MD=-1,20 (95% CI: -1,39; -1,01)*, p<0,0001*			MD=-2,27 (95% CI: -3,83; -0,70)*, p=0,0045*
			Heterogeniczność: p=0,2939; Model fixed		Heterogeniczność: p=0,4795; Model fixed	
Wynik domeny oceniającej wpływ na życie						
<i>SHINE</i>	6 mies.	-3,41 (SD: 14,02)	-0,69 (SD: 13,65); MD=-2,16 (95% CI: -4,50; 0,18), NS	-1,81 (SD: 15,31); MD=-1,72 (95% CI: -4,05; 0,61), NS	-4,64 (SD: 15,55); MD=1,02 (95% CI: -1,28; 3,32), NS	-1,51 (SD: 14,12); MD=-1,97 (95% CI: -4,29; 0,34), NS
<i>SUN</i>	12 mies.	-3,6 (SD: 16,4); N=458	-2,8 (SD: 15,8); N=458, MD=-0,80			-1,4 (SD: 15,0), N=421, p<0,05,

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
[w komórkach dla poszczególnych komparatorów podano wartość MD dla porównania BUD/FM pMDI vs komparator]						
			(95% CI: -2,89; 1,29)*, p=0,4522*			MD=-2,20 (95% CI: -4,28; -0,12)*, p=0,0378*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	-5,6 (SD: 1,37), N=376	-4,5 (SD: 1,36), N=360, MD=-1,10 (95% CI: -1,30; -0,90)*, p<0,0001*			
<u>Wynik metaanalizy</u>			MD=-1,10 (95% CI: -1,30; -0,91)*, p<0,0001* Heterogeniczność: p=0,6487; Model fixed			MD=-2,10 (95% CI: -3,64; -0,55)*, p=0,0078* Heterogeniczność: p=0,8847; Model fixed

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD/FM DPI – budesonid/formoterol DPI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 15. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza SGRQ i jego składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

8.4.11 Zużycie zasobów medycznych (z ang. *health care resource utilization*)

Zużycie zasobów oceniano na podstawie częstości wizyt w placówkach medycznych i konsultacji lekarskich oraz zużycia doustnych kortykosteroidów (OCS). Takie dane były dostępne tylko w badaniu *Sharafkhaneh 2012*. Chorzy leczeni BUD/FM pMDI w porównaniu do pacjentów stosujących FM DPI mieli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą częstość wizyt w oddziale ratunkowym, wizyt specjalistycznych, wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, wizyt domowych, wizyt w innych ośrodkach opieki zdrowotnej oraz mniejsze zużycie doustnych kortykosteroidów na rok leczenia pacjenta. Ponadto leczenie BUD/FM pMDI wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości wizyt w trybie pilnym i innych wizyt w służbie zdrowia na rok leczenia pacjenta ($p \leq 0,020$).

8.4.12 Kwestionariusz POE (z ang. *Perceptions of the Onset of Effect*)

Ocena postrzegania początku działania leku oceniana była samodzielnie za pomocą kwestionariusza POE (z ang. *Perceptions of the Onset of Effect*), który pierwotnie opracowany był do stosowania u pacjentów z astmą, jednak przed rozpoczęciem badania *Lindberg 2007* został zwalidowany i uznano, że może dostarczyć użytecznych danych również w populacji chorych na POChP. Pacjenci odpowiedzieli "tak" lub "nie" na pytanie, czy uważają, że badany lek działał. Na pytanie POE udzielono odpowiedzi bezpośrednio przed pomiarami FEV1 i zarejestrowano czas pierwszej odpowiedzi "tak" na pytanie POE. Kwestionariusz został przetłumaczony na język szwedzki i węgierski zgodnie z procedurą weryfikacji językowej. Pacjentów, którzy nie zaobserwowali czasu działania leku cenzorowano po 180 minutach od podania leku.

W tabeli poniżej podano procentową wielkość zmiany w poszczególnych grupach oraz, gdy była dostępna, podano informację o istotności różnicy względem grupy BUD/FM pMDI.

Tabela 51. Postrzeganie początku działania leku za pomocą kwestionariusza POE w ocenie pacjentów po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie *Lindberg 2007*.

Badanie	N	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	PBO
Odsetek chorych z odpowiedzią „tak” na pytania czy lek działa	88	<i>single-dose</i> (4 wizyty)	84%	61%, p<0,001
Czas do wystąpienia POE w ocenie pacjentów [min]	88	<i>single-dose</i> (4 wizyty)	mediana 5 min	mediana 20 min, MD=-10 (95% CI: -75,0; -3,5), p<0,001

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W grupie BUD/FM pMDI 84% chorych odpowiedziało, że lek działa; dla porównania odsetek takich chorych w grupie placebo wyniósł 61%. Różnica między grupami była istotna statystycznie, $p < 0,001$. W ocenie pacjentów mediana czasu do wystąpienia początku działania leku wyniosła 5 minut w grupie BUD/FM pMDI, w porównaniu do 20 minut w grupie placebo. Średnia różnica między grupami wyniosła -10 (95% CI: -75,0; -3,5) i była istotna statystycznie, $p < 0,001$.

8.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie czterech prób klinicznych z randomizacją: *SHINE*, *SUN*, *Sharafkhaneh 2012* oraz *RISE*. Dwa z tych badań prowadzono w okresie obserwacji 6 miesięcy (*SHINE*, *RISE*), natomiast pozostałe dwa – w okresie 12 miesięcy. Średni czas ekspozycji na lek był zbliżony między analizowanymi grupami w każdym z badań, jednak różnił się między badaniami, co wynikało z różnic w okresach obserwacji. Dane odnośnie średniego czasu ekspozycji na lek (w dniach) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Średni czas ekspozycji na przypisany schemat leczenia [dni]; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	N	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
<i>SHINE</i>	1704	6 mies.	166,5 (41,3)	156,3 (53,2)	157,1 (51,3)	164,6 (40,3)	150,0 (60,2)
<i>SUN</i>	1964	12 mies.	305 (115)	289 (127)			270 (139)
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	1219	12 mies.	296,8 (117,6)	289,8 (123,2)			
<i>RISE</i>	1219	6 mies.	171 (34)	164 (43)			

W kolejnych rozdziałach podsumowano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanej terapii w odnalezionych badaniach.

W badaniu *Lindberg 2007* ocena bezpieczeństwa przedstawiona była ogółem dla wszystkich chorych, bez wyróżniania wyników dla poszczególnych leków. Zaznaczono, że nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich (*serious*) AEs. Leczenie było dobrze tolerowane, a zaobserwowane AEs (24 zdarzenia) były zgodne z oczekiwanymi, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żadne nie było związane ze stosowanym leczeniem. W związku z powyższym badanie nie zostało uwzględnione w analizie bezpieczeństwa.

8.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

W poniższej tabeli przedstawiono dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a także najczęściej obserwowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Ponieważ w części analizowanych badań zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc oraz zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem dolnych dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc wyróżniano w osobnych kategoriach, w niniejszym opracowaniu również wyróżniono te grupy zdarzeń jako osobne kategorie i zdarzenia kwalifikowane do tych grup zostały opisane w dalszej części tego rozdziału.

Podano odsetki chorych ze zdarzeniem w każdej z ocenianych grup, a także wynik obliczeń ryzyka względnego wystąpienia danego zdarzenia, różnicy ryzyka oraz (w przypadku istotnego wyniku RR) parametru NNT/NNH. Gdy było to możliwe, metaanalizowano dane z poszczególnych badań dla porównania BUD/FM pMDI z FM DPI oraz z PBO. Wyniki metaanaliz podano w tabeli, oraz na wykresie umieszczonym pod tabelą. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 53. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na PO-ChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs ogółem						
SHINE	6 mies.	159/277 (57,4%)	161/284 (56,7%) 1,01 (0,88; 1,17); p = 0,8650* 0,01 (-0,07; 0,09); p = 0,8650*	158/275 (57,5%) 1,00 (0,87; 1,15); p = 0,9898* 0,00 (-0,08; 0,08); p = 0,9898*	142/287 (49,5%) 1,16 (0,99; 1,35); p = 0,0600* 0,08 (0,00; 0,16); p = 0,0585*	152/300 (50,7%) 1,13 (0,97; 1,32); p = 0,1050* 0,07 (-0,01; 0,15); p = 0,1040*
SUN	12 mies.	322/494 (65,2%)	299/495 (60,4%) 1,08 (0,98; 1,19); p = 0,1206* 0,05 (-0,01; 0,11); p = 0,1196*			268/481 (55,7%) 1,17 (1,06; 1,30); p = 0,0027* 0,09 (0,03; 0,16); p = 0,0024* NNH = 11 (6; 30)*^
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	308/407 (75,7%)	304/403 (75,4%) 1,00 (0,93; 1,08); p = 0,9363* 0,00 (-0,06; 0,06); p = 0,9363*			
RISE	6 mies.	226/605 (37,4%)	253/613 (41,3%) 0,91 (0,79; 1,04); p = 0,1623* -0,04 (-0,09; 0,02); p = 0,1613*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2290): 1,00 (0,95; 1,06); p = 0,9232 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,7295): 1,16 (1,06; 1,26); p = 0,0008, NNH = 12 (8; 29)^			
Zaostrzenie POChP						
SUN	12 mies.	66/494 (13,4%)	83/495 (16,8%) 0,80 (0,59; 1,07); p = 0,1355* -0,03 (-0,08; 0,01); p = 0,1337*			77/481 (16,0%) 0,83 (0,62; 1,13); p = 0,2435* -0,03 (-0,07; 0,02); p = 0,2427*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	85/407 (20,9%)	95/403 (23,6%) 0,89 (0,68; 1,15); p = 0,3579* -0,03 (-0,08; 0,03); p = 0,3573*			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
<i>RISE</i>	6 mies.	27/605 (4,5%)	53/613 (8,6%) 0,52 (0,33; 0,81); p = 0,0039* -0,04 (-0,07; -0,01); p = 0,0030* NNT = 24 (14; 71)*^			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,1209): 0,77 (0,64; 0,92); p = 0,0041, NNT = 29 (17; 89)^				
Zapalenie nosa i gardła						
<i>SUN</i>	12 mies.	35/494 (7,1%)	30/495 (6,1%) 1,17 (0,73; 1,87); p = 0,5162* 0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,5156*			22/481 (4,6%) 1,55 (0,92; 2,60); p = 0,0979* 0,03 (0,00; 0,05); p = 0,0934*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	31/407 (7,6%)	41/403 (10,2%) 0,75 (0,48; 1,17); p = 0,2030* -0,03 (-0,06; 0,01); p = 0,2009*			
<i>RISE</i>	6 mies.	30/605 (5,0%)	32/613 (5,2%) 0,95 (0,58; 1,54); p = 0,8355* 0,00 (-0,03; 0,02); p = 0,8355*			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,4023): 0,93 (0,71; 1,22); p = 0,6132				
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych						
<i>SUN</i>	12 mies.	21/494 (4,3%)	22/495 (4,4%) 0,96 (0,53; 1,72); p = 0,8814* 0,00 (-0,03; 0,02); p = 0,8814*			17/481 (3,5%) 1,20 (0,64; 2,25); p = 0,5638* 0,01 (-0,02; 0,03); p = 0,5627*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	21/407 (5,2%)	14/403 (3,5%) 1,49 (0,77; 2,88); p = 0,2416* 0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,2372*			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,3288): 1,16 (0,75; 1,80); p = 0,4973				

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Kandydoza jamy ustnej						
SUN	12 mies.	36/494 (7,3%)	2/495 (0,4%) 18,04 (4,37; 74,50); p < 0,0001* 0,07 (0,05; 0,09); p < 0,0000* NNH = 15 (11; 22)*^			8/481 (1,7%) 4,38 (2,06; 9,33); p = 0,0001* 0,06 (0,03; 0,08); p = 0,0000* NNH = 18 (12; 33)*^
Zapalenie zatok						
SUN	12 mies.	19/494 (3,8%)	19/495 (3,8%) 1,00 (0,54; 1,87); p = 0,9949* 0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9949*			8/481 (1,7%) 2,31 (1,02; 5,23); p = 0,0442* 0,02 (0,00; 0,04); p = 0,0364* NNH = 46 (24; 725)*^
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	18/407 (4,4%)	20/403 (5,0%) 0,89 (0,48; 1,66); p = 0,7164* -0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,7163*			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,7941): 0,95 (0,61; 1,47); p = 0,8011				
Ból pleców						
SUN	12 mies.	18/494 (3,6%)	14/495 (2,8%) 1,29 (0,65; 2,56); p = 0,4700* 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,4686*			11/481 (2,3%) 1,59 (0,76; 3,34); p = 0,2170* 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2107*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	21/407 (5,2%)	21/403 (5,2%) 0,99 (0,55; 1,78); p = 0,9738* 0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9738*			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,5686): 1,11 (0,71; 1,73); p = 0,6496				

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Zakażenie górnych dróg oddechowych						
SUN	12 mies.	14/494 (2,8%)	10/495 (2,0%) 1,40 (0,63; 3,13); p = 0,4080* 0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,4055*			5/481 (1,0%) 2,73 (0,99; 7,51); p = 0,0524* 0,02 (0,00; 0,04); p = 0,0410*
Skurcze mięśni						
SUN	12 mies.	16/494 (3,2%)	4/495 (0,8%) 4,01 (1,35; 11,90); p = 0,0124* 0,02 (0,01; 0,04); p = 0,0065* NNH = 42 (24; 147)*^			6/481 (1,2%) 2,60 (1,02; 6,58); p = 0,0443* 0,02 (0,00; 0,04); p = 0,0348* NNH = 51 (26; 705)*^
Chrypka						
SUN	12 mies.	16/494 (3,2%)	1/495 (0,2%) 16,03 (2,13; 120,43); p = 0,0070* 0,03 (0,01; 0,05); p = 0,0002* NNH = 33 (22; 70)*^			4/481 (0,8%) 3,89 (1,31; 11,57); p = 0,0144* 0,02 (0,01; 0,04); p = 0,0073* NNH = 42 (24; 154)*^
Ból głowy						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	56/407 (13,8%)	43/403 (10,7%) 1,29 (0,89; 1,87); p = 0,1813* 0,03 (-0,01; 0,08); p = 0,1788*			
Grypa						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	29/407 (7,1%)	25/403 (6,2%) 1,15 (0,69; 1,93); p = 0,5993* 0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,5988*			
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	18/407 (4,4%)	17/403 (4,2%) 1,05 (0,55; 2,01); p = 0,8864*			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
			0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,8863*			
Nadciśnienie tętnicze						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	21/407 (5,2%)	9/403 (2,2%) 2,31 (1,07; 4,98); p = 0,0327* 0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0267* NNH = 35 (18; 296)*^			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

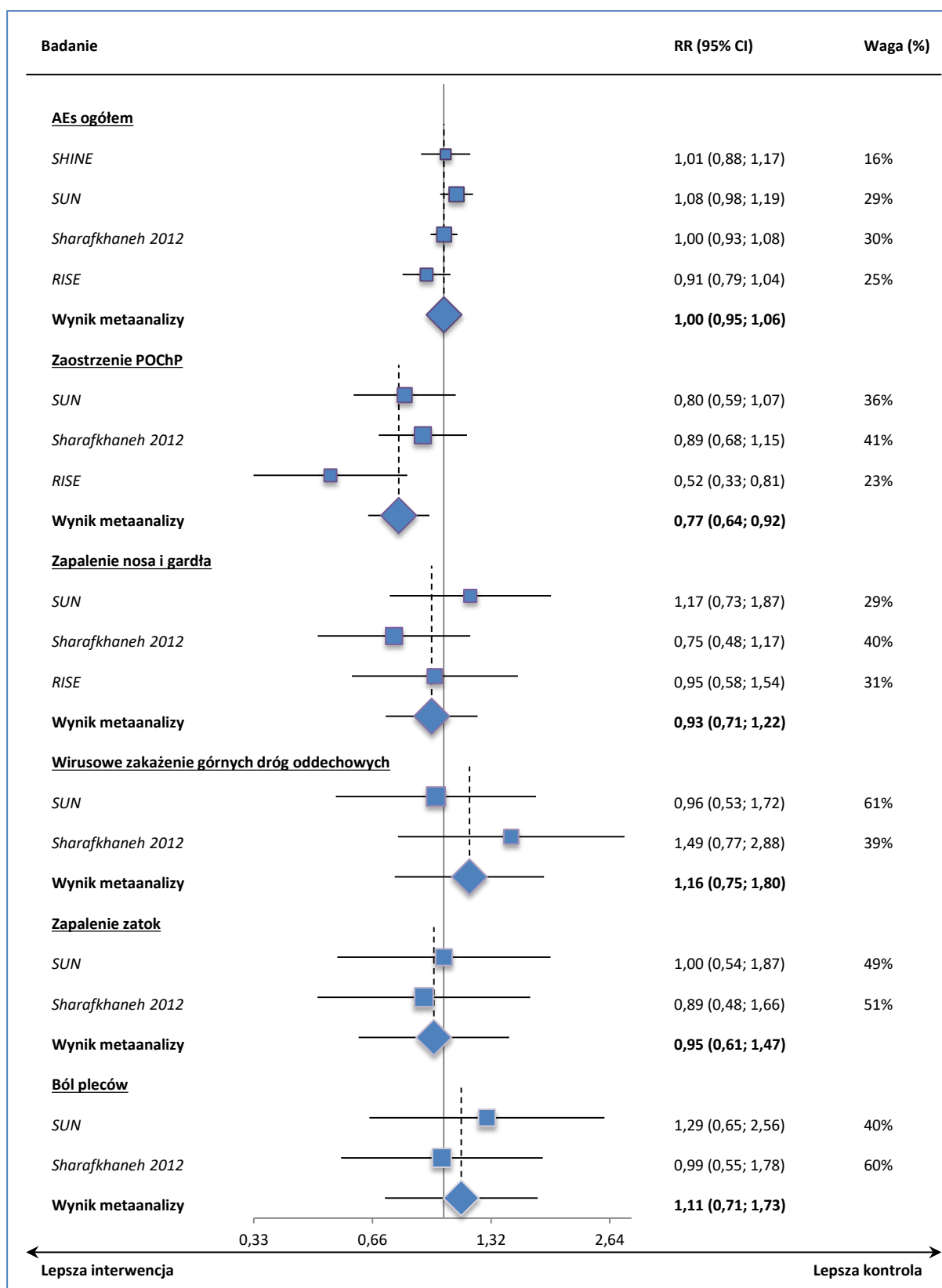
BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

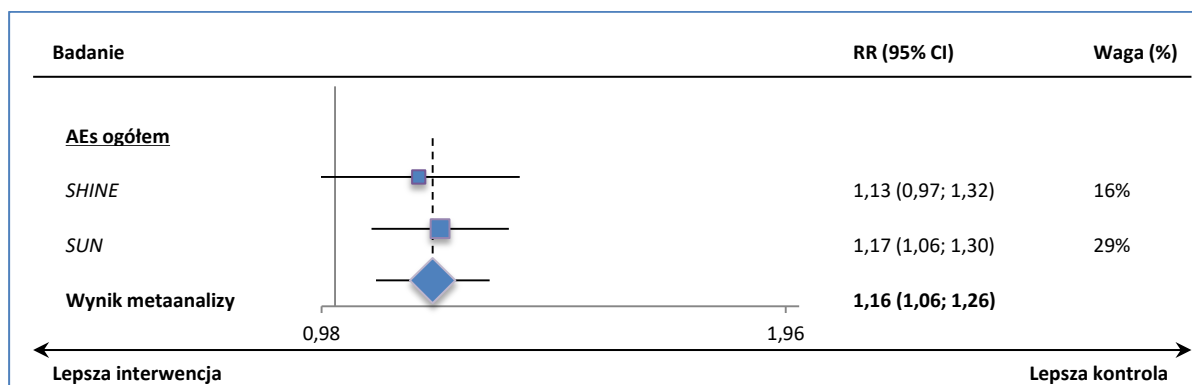
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Wykres 16. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM PMDI vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.



Wykres 17. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs PBO.



Porównanie BUD/FM pMDI z grupą, gdzie oba leki podawano osobno (BUD pMDI + FM DPI) wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa tych schematów leczenia: RR = 1,16 (0,99; 1,35); p = 0,0600.

Zdarzenia niepożądane podczas terapii BUD/FM podawanym w inhalatorze pMDI ogółem występowały z umiarkowaną częstością (37%-75%) i porównanie z formoterolem podawanym za pomocą inhalatora DPI nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Podobnie, porównanie z pozostałymi grupami oceniającymi różne leki/inhalatory nie wskazywało znamienych różnic. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej BUD/FM z inhalatora pMDI w porównaniu do placebo wskazywała na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, RR = 1,16 (1,06; 1,26), p = 0,0008. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany w analizowanych badaniach było zaostrenie POChP, przy czym metaanaliza danych wykazała znamienne niższe ryzyko jego wystąpienia u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu do chorych leczonych FM DPI: RR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,92), p = 0,0041. W przypadku pozostałych metaanalizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie wyników. Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach, istotnie częściej w porównaniu do placebo obserwowano kandydozę jamy ustnej, zapalenie zatok, skurcze mięśni oraz chrypkę, przy czym ogólna częstość występowania tych zdarzeń była niska. Z kolei w porównaniu z FM DPI istotnie częściej obserwowano skurcze mięśni, chrypkę oraz nadciśnienie tętnicze. Zaznaczyć należy, że obserwowane zdarzenia niepożądane są charakterystyczne dla glikokortykosteroidów, więc różnice w stosunku do grup otrzymujących sam formoterol lub placebo wynikają głównie z efektu działania budezonidu.

8.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Autorzy poszczególnych badań wyróżnili zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane ze stosowanym leczeniem. Zarówno glikokortykosteroidy wziewne (ICS, budesonid), jak również agoniści receptorów beta2-adrenergicznych (LABA, formoterol) charakteryzują się specyficznymi AEs, zarówno miejscowymi (kortykosteroidy) jak i ogólnoustrojowymi (kortykosteroidy, agoniści receptorów beta2-adrenergicznych). Miejscowe efekty działania wziewnych kortykosteroidów najczęściej obejmują infekcje oportunistyczne jamy ustnej (np. kandydoza) lub zmiany głosu (chrypka), natomiast ogólnoustrojowo mogą powodować zmiany w składzie kości, efekty skórne, wzrost masy ciała, objawy ze strony oka, zmiany smaku, zahamowanie czynności nadnerczy oraz upośledzenie kontroli cukrzycy lub zaburzenia psychiczne. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z agonistami receptorów beta-2 adrenergicznych obejmują głównie efekty ogólnoustrojowe: bóle głowy, senność, skurcze mięśni, lęki, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia glukozy we krwi, kołatania serca, drżenia, tachykardię oraz pobudzenie. W większości badań autorzy przedstawili ogólnie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, przy czym autorzy próby *RISE* przedstawili tylko zdarzenia uznane za związane ze wziewnymi glikokortykosteroidami.

Dane odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zebrano w tabeli poniżej. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyróżniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TRAEs), TRAEs związane z ICS (miejscowe oraz ogólnoustrojowe), oraz TRAEs związane z LABA. Ponadto, przedstawiono również poszczególne AEs uznane za związane z leczeniem. Wyniki obliczeń podsumowano w tabeli poniżej, natomiast dodatkowo na wykresie pod tabelą zestawiono wyniki metaanaliz dla porównania BUD/FM pMDI z FM DPI oraz PBO.

Tabela 54. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs ogółem						
SHINE	6 mies.	24/277 (8,7%)	22/284 (7,7%) 1,12 (0,64; 1,95); p=0,6922* 0,01 (-0,04; 0,05); p=0,6922*	22/275 (8,0%) 1,08 (0,62; 1,88); p=0,7778* 0,01 (-0,04; 0,05); p=0,7776*	17/287 (5,9%) 1,46 (0,80; 2,66); p=0,2133* 0,03 (-0,02; 0,07); p=0,2108*	18/300 (6,0%) 1,44 (0,80; 2,60); p=0,2214* 0,03 (-0,02; 0,07); p=0,2209*
SUN	12 mies.	63/494 (12,8%)	42/495 (8,5%) 1,50 (1,04; 2,18); p=0,0309* 0,04 (0,00; 0,08); p=0,0290* NNH=24 (12; 229)*^			30/481 (6,2%) 2,04 (1,35; 3,10); p=0,0008* 0,07 (0,03; 0,10); p=0,0005* NNH=16 (10; 35)*^
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	40/407 (9,8%)	19/403 (4,7%) 2,08 (1,23; 3,54); p=0,0064* 0,05 (0,02; 0,09); p=0,0048* NNH=20 (12; 64)*^			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2788): 1,54 (1,18; 2,00); p = 0,0015, NNH = 27 (17; 68)^ BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,3444): 1,83 (1,30; 2,56); p = 0,0005, NNH = 20 (13; 44)^			
TRAEs związane z ICS (miejscowe)						
SHINE	6 mies.	19/277 (6,9%)	9/284 (3,2%) 2,16 (1,00; 4,70); p=0,0510* 0,04 (0,00; 0,07); p=0,0449*	16/275 (5,8%) 1,18 (0,62; 2,24); p=0,6163* 0,01 (-0,03; 0,05); p=0,6156*	9/287 (3,1%) 2,19 (1,01; 4,75); p=0,0480* 0,04 (0,00; 0,07); p=0,0424* NNH=27 (14; 781)*^	7/300 (2,3%) 2,94 (1,26; 6,89); p=0,0130* 0,05 (0,01; 0,08); p=0,0097* NNH=23 (13; 91)*^
SUN	12 mies.	51/494 (10,3%)	3/495 (0,6%) 17,03 (5,35; 54,21); p<0,0001* 0,10 (0,07; 0,12); p<0,0000* NNH=11 (8; 14)*^			12/481 (2,5%) 4,14 (2,23; 7,66); p<0,0001* 0,08 (0,05; 0,11); p<0,0000* NNH=13 (9; 21)*^

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
<i>RISE</i>	6 mies.	14/605 (2,3%)	19/613 (3,1%) 0,75 (0,38; 1,48); p=0,4004* -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,3980*			
Wynik metaanalizy						
BUD/FM pMDI vs FM DPI (model random, p = 0,0007): 3,52 (0,88; 14,15); p = 0,0756 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,5229): 3,71 (2,26; 6,11); p < 0,0001, NNH = 16 (12; 24)^						
TRAEs związane z ICS (ogólnoustrojowe)						
<i>SHINE</i>	6 mies.			2,8%-3,5%		
<i>SUN</i>	12 mies.	20/494 (4,0%)	13/495 (2,6%) 1,54 (0,78; 3,06); p=0,2169* 0,01 (-0,01; 0,04); p=0,2128*			13/481 (2,7%) 1,50 (0,75; 2,98); p=0,2489* 0,01 (-0,01; 0,04); p=0,2437*
<i>RISE</i>	6 mies.	13/605 (2,1%)	9/613 (1,5%) 1,46 (0,63; 3,40); p=0,3756* 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,3730*			
Wynik metaanalizy						
BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,9254): 1,51 (0,89; 2,57); p = 0,1294						
TRAEs związane z LABA						
<i>SHINE</i>	6 mies.			5,9% (zakres: 4,9%-7,5%)		
<i>SUN</i>	12 mies.	47/494 (9,5%)	32/495 (6,5%) 1,47 (0,96; 2,27); p=0,0793* 0,03 (0,00; 0,06); p=0,0765*	-	-	23/481 (4,8%) 1,99 (1,23; 3,22); p=0,0052* 0,05 (0,02; 0,08); p=0,0039* NNH=22 (13; 66)*^
TRAEs: Kandydoza jamy ustnej						
<i>SHINE</i>	6 mies.	7/277 (2,5%)	5/284 (1,8%) 1,44 (0,46; 4,47); p=0,5328* 0,01 (-0,02; 0,03); p=0,5312*	8/275 (2,9%) 0,87 (0,32; 2,36); p=0,7827* 0,00 (-0,03; 0,02); p=0,7826*	4/287 (1,4%) 1,81 (0,54; 6,13); p=0,3380* 0,01 (-0,01; 0,03); p=0,3326*	4/300 (1,3%) 1,90 (0,56; 6,40); p=0,3034* 0,01 (-0,01; 0,03); p=0,3002*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SUN	12 mies.	22/494 (4,5%)	0/495 (0,0%) 45,09 (2,74; 741,26); p=0,0077* 0,04 (0,03; 0,06); p=0,0000* NNH=23 (16; 39)*^			6/481 (1,2%) 3,57 (1,46; 8,73); p=0,0053* 0,03 (0,01; 0,05); p=0,0024* NNH=32 (19; 88)*^
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	9/407 (2,2%)	4/403 (1,0%) 2,23 (0,69; 7,18); p=0,1795* 0,01 (-0,01; 0,03); p=0,1663*			
RISE	6 mies.	11/605 (1,8%)	9/613 (1,5%) 1,24 (0,52; 2,97); p=0,6315* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,6310*			
Wynik metaanalizy						
BUD/FM pMDI vs FM DPI (model random, p = 0,0414): 2,24 (0,77; 6,46); p = 0,1368 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4101): 2,92 (1,43; 5,97); p = 0,0033, NNH = 41 (25; 110)^						
TRAEs: Zaostrzenie POChP						
SHINE	6 mies.	2/277 (0,7%)	8/284 (2,8%) 0,26 (0,05; 1,20); p=0,0833* -0,02 (-0,04; 0,00); p=0,0582*	0/275 (0,0%) 4,96 (0,24; 102,93); p=0,3003* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2452*	1/287 (0,3%) 2,07 (0,19; 22,72); p=0,5510* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,5444*	3/300 (1,0%) 0,72 (0,12; 4,29); p=0,7201* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,7171*
SUN	12 mies.	5/494 (1,0%)	12/495 (2,4%) 0,42 (0,15; 1,18); p=0,0984* -0,01 (-0,03; 0,00); p=0,0870*			10/481 (2,1%) 0,49 (0,17; 1,41); p=0,1857* -0,01 (-0,03; 0,00); p=0,1775*
Wynik metaanalizy						
BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,6057): 0,35 (0,15; 0,83); p = 0,0172, NNT = 61 (34; 276)^ BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,7098): 0,54 (0,22; 1,34); p = 0,1838						
TRAEs: Chrypka						
SHINE	6 mies.	4/277 (1,4%)	2/284 (0,7%) 2,05 (0,38; 11,10); p=0,4048* 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,3961*	2/275 (0,7%) 1,99 (0,37; 10,75); p=0,4261* 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,4159*	1/287 (0,3%) 4,14 (0,47; 36,85); p=0,2022* 0,01 (0,00; 0,03); p=0,1691*	1/300 (0,3%) 4,33 (0,49; 38,52); p=0,1885* 0,01 (0,00; 0,03); p=0,1599*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SUN	12 mies.	13/494 (2,6%)	1/495 (0,2%) 13,03 (1,71; 99,20); p=0,0132* 0,02 (0,01; 0,04); p=0,0012* NNH=42 (26; 104)**^			0/481 (0,0%) 26,29 (1,57; 441,03); p=0,0231* 0,03 (0,01; 0,04); p=0,0004* NNH=38 (24; 86)**^
RISE	6 mies.	3/605 (0,5%)	1/613 (0,2%) 3,04 (0,32; 29,14); p=0,3351* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,3116*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,3452): 5,06 (1,73; 14,80); p = 0,0031, NNH = 86 (54; 211)^ BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,2884): 11,93 (2,21; 64,31); p = 0,0039, NNH = 49 (32; 103)^			
TRAEs: Ból głowy						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	3/284 (1,1%) 0,34 (0,04; 3,27); p=0,3512* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,3244*	1/275 (0,4%) 0,99 (0,06; 15,79); p=0,9959* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9959*	1/287 (0,3%) 1,04 (0,07; 16,48); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	2/300 (0,7%) 0,54 (0,05; 5,94); p=0,6157* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,6057*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	0/495 (0,0%) 3,01 (0,12; 73,61); p=0,5000* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4778*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2761): 0,73 (0,14; 3,69); p = 0,7001 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,7534): 0,69 (0,11; 4,15); p = 0,6860			
TRAEs: Ból gardła i krtani						
SHINE	6 mies.	2/277 (0,7%)	2/284 (0,7%) 1,03 (0,15; 7,23); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	4/275 (1,5%) 0,50 (0,09; 2,69); p=0,4164* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,4069*	0/287 (0,0%) 5,18 (0,25; 107,41); p=0,2877* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2420*	0/300 (0,0%) 5,41 (0,26; 112,27); p=0,2749* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2388*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,6497): 0,76 (0,17; 3,38); p = 0,7205 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4080): 2,40 (0,36; 15,93); p = 0,3632			
TRAEs: Ostre zapalenie oskrzeli						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	2/284 (0,7%) 0,51 (0,05; 5,62); p=0,5845* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5757*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	1/287 (0,3%) 1,04 (0,07; 16,48); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	1/300 (0,3%) 1,08 (0,07; 17,23); p=0,9549* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9550*
TRAEs: Zapalenie oskrzeli						
SUN	12 mies.	3/494 (0,6%)	2/495 (0,4%) 1,50 (0,25; 8,96); p=0,6545* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,6523*			0/481 (0,0%) 6,82 (0,35; 131,61); p=0,2039* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1329*
TRAEs: Przedwczesny skurcz komorowy						
SUN	12 mies.	3/494 (0,6%)	1/495 (0,2%) 3,01 (0,31; 28,80); p=0,3398* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,3153*			0/481 (0,0%) 6,82 (0,35; 131,61); p=0,2039* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1329*
TRAEs: Migotanie przedsionków						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
TRAEs: Zaćma						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%) NS			1/481 (0,2%) 0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
RISE	6 mies.	2/605 (0,3%)	1/613 (0,2%) 2,03 (0,18; 22,29); p=0,5637* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,5564*			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs: Zapalenie krtani						
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*
TRAEs: Tachykardia komorowa						
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*
TRAEs: Duszności						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%) 3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	1/275 (0,4%) 0,99 (0,06; 15,79); p=0,9959* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9959*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	2/300 (0,7%) 0,54 (0,05; 5,94); p=0,6157* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,6057*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	3/495 (0,6%) 0,33 (0,03; 3,20); p=0,3415* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3168*			3/481 (0,6%) 0,32 (0,03; 3,11); p=0,3291* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3066*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2661): 0,72 (0,14; 3,64); p = 0,6941 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,7604): 0,41 (0,08; 2,09); p = 0,2823			
TRAEs: Zawroty głowy						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	1/495 (0,2%) 0,33 (0,01; 8,18); p=0,5016* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4783*			0/481 (0,0%) NS
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,6022): 0,61 (0,08; 4,58); p = 0,6293			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs: Skurcze mięśni						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	1/275 (0,4%) 0,99 (0,06; 15,79); p=0,9959* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9959*	1/287 (0,3%) 1,04 (0,07; 16,48); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SUN	12 mies.	5/494 (1,0%)	1/495 (0,2%) 5,01 (0,59; 42,73); p=0,1406* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,1007*			2/481 (0,4%) 2,43 (0,47; 12,49); p=0,2862* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2672*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,3709): 3,03 (0,61; 15,01); p = 0,1747 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,8748): 2,59 (0,61; 11,08); p = 0,1993			
TRAEs: Zwiększenie masy ciała						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
TRAEs: Kaszel						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	2/495 (0,4%) 1,00 (0,14; 7,09); p=0,9984* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9984*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,5725): 0,72 (0,14; 3,65); p = 0,6919 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,2464): 1,53 (0,25; 9,41); p = 0,6447			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs: Biegunka						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	0/300 (0,0%) NS
TRAEs: Suchość w ustach						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%) 3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	1/275 (0,4%) 0,99 (0,06; 15,79); p=0,9959* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9959*	1/287 (0,3%) 1,04 (0,07; 16,48); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
TRAEs: Bezsenność						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	0/287 (0,0%) NS	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%) NS			3/481 (0,6%) 0,14 (0,01; 2,69); p=0,1916* -0,01 (-0,01; 0,00); p=0,1303*
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,6654): 0,20 (0,02; 1,71); p = 0,1431			
TRAEs: Kołatania serca						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	1/275 (0,4%) 0,99 (0,06; 15,79); p=0,9959* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9959*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs: Drżenie samoistne						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	0/275 (0,0%) NS	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SUN	12 mies.	3/494 (0,6%)	0/495 (0,0%) 7,01 (0,36; 135,44); p=0,1972* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1315*			0/481 (0,0%) 6,82 (0,35; 131,61); p=0,2039* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1329*
TRAEs: Zakażenie dolnych dróg oddechowych						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	2/495 (0,4%) 0,20 (0,01; 4,16); p=0,2991* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,2464*			1/481 (0,2%) 0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
TRAEs: Złamania						
RISE	6 mies.	8/605 (1,3%)	2/613 (0,3%) 4,05 (0,86; 19,01); p=0,0759* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,0547*			
TRAEs: Osteoporoza						
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			
TRAEs: Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego						
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
TRAEs: Stłuczenia/siniaki						
<i>RISE</i>	6 mies.	2/605 (0,3%)	3/613 (0,5%) 0,68 (0,11; 4,03); p=0,6667* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,6643*			
TRAEs: Skaza krwotoczna						
<i>RISE</i>	6 mies.	1/605 (0,2%)	0/613 (0,0%) 3,04 (0,12; 74,47); p=0,4957* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4769*			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

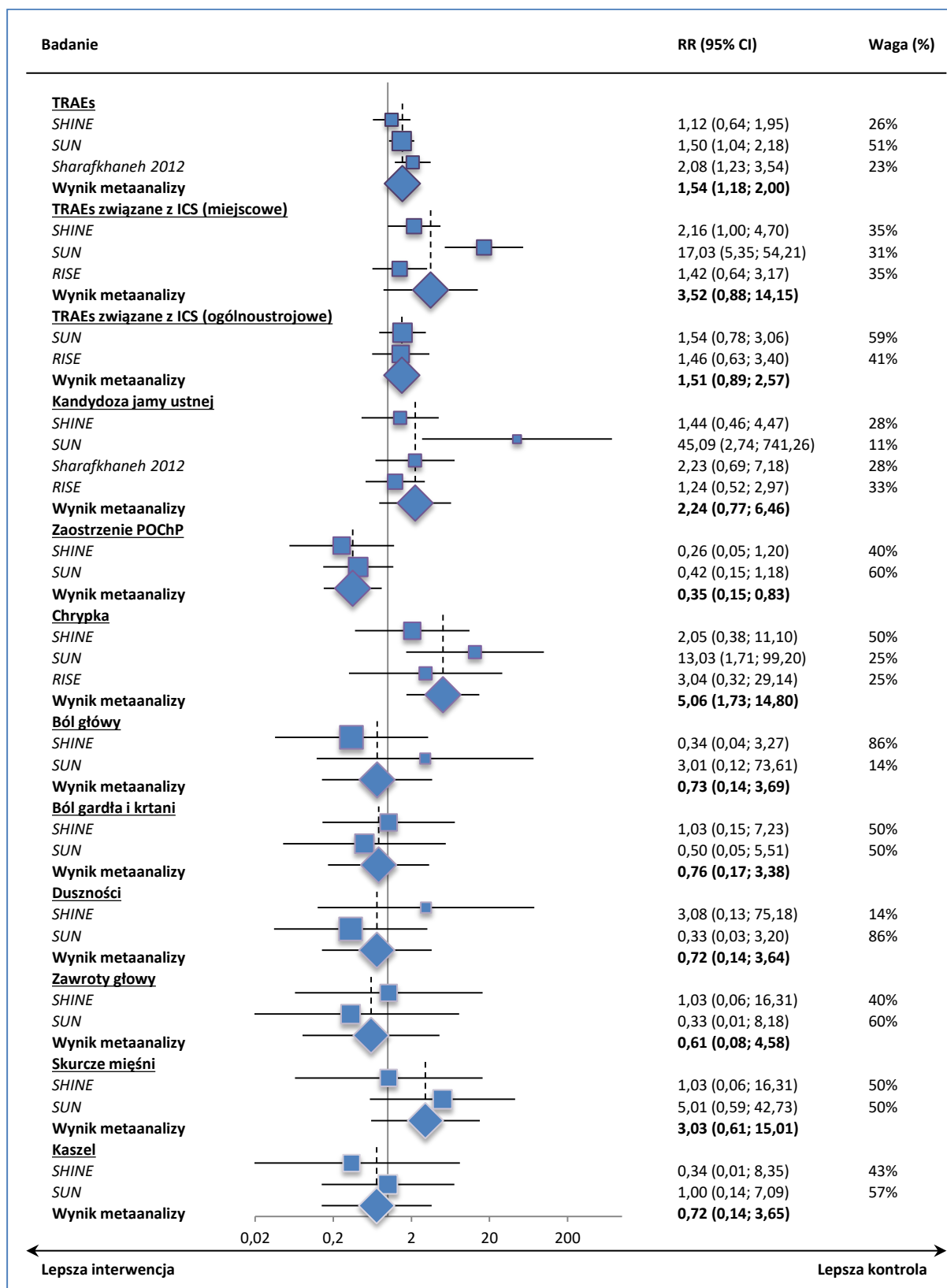
BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

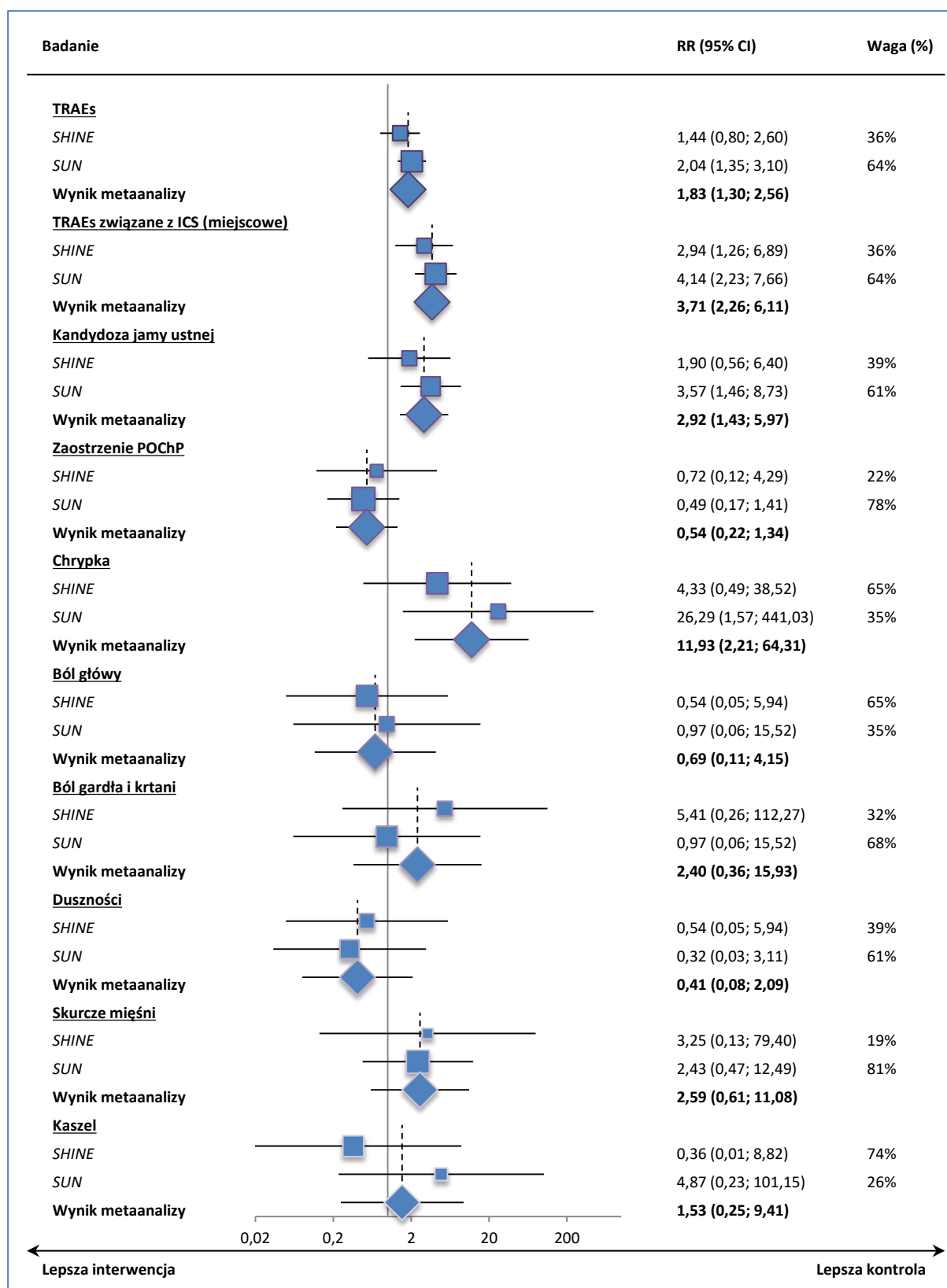
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Wykres 18. Wyniki metaanaliz dla TRAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 19. Wyniki metaanaliz dla TRAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs PBO.



Zarówno ogółem, jak i w poszczególnych rozpatrywanych przypadkach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupą BUD/FM pMDI, a grupą BUD pMDI + FM DPI w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Ogółem, zdarzenia niepożądane uznane za związane ze stosowanym leczeniem w analizowanych badaniach występowały stosunkowo rzadko ($u < 13\%$ chorych), stwierdzono jednak istotne różnice w częstości ich występowania w grupie BUD/FM pMDI zarówno w porównaniu z grupą FM DPI, jak również z PBO: wyniki metaanaliz odpowiednio $RR = 1,54$ (95% CI: 1,18; 2,00); $p = 0,0015$ oraz $RR = 1,83$ (95% CI: 1,30; 2,56), $p = 0,0005$. Obserwowana różnica wynikała prawdopodobnie z faktu, że większość zdarzeń związanych z leczeniem zaobserwowanych w ocenianych badaniach dotyczyła zdarzeń związanych z glikokortykosteroidami, które nie były obecne we wspomnianych grupach kontrolnych. Ogółem, TRAEs uznane za związane z ICS występujące miejscowo dotyczyły od 0,6% do 10,3% chorych, natomiast zdarzenia ogólnoustrojowe uznane za związane z ICS występowały u 1,5% do 4,0% chorych. Jedynie w przypadku zdarzeń obserwowanych miejscowo wykazano istotne różnice między grupą BUD/FM pMDI a placebo: $RR = 3,71$ (95% CI: 2,26; 6,11), $p < 0,0001$ (wynik metaanalizy badań *SHINE* oraz *SUN*). Częstość występowania TRAEs związanych z LABA nie przekraczała 10% w poszczególnych grupach i nie wykazano znamienych różnic między nimi w zakresie tego punktu końcowego.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, najczęściej obserwowano kandydozę jamy ustnej (1%-4,5% przypadków), zdarzenie charakterystyczne dla ICS. Metaanaliza danych z badań *SHINE* oraz *SUN* wykazała na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tego TRAEs u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo: $RR = 2,92$ (95% CI: 1,43; 5,97), $p = 0,0033$. W dalszej kolejności, istotnie częściej u chorych otrzymujących BUD/FM pMDI stwierdzano chrypkę, również AEs charakterystyczne dla ICS – $RR = 5,06$ (95% CI: 1,73; 14,80), $p = 0,0031$ w porównaniu z FM DPI oraz $RR = 11,93$ (95% CI: 2,21; 64,31), $p = 0,0039$. Z kolei, zaostrzenie objawów POChP było istotnie mniejsze u pacjentów otrzymujących BUD/FM pMDI w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali sam FM DPI: $RR = 0,35$ (95% CI: 0,15; 0,83), $p = 0,0172$. Pozostałe zdarzenia niepożądane uznane za związane z prowadzonym leczeniem występowały rzadko (pojedyncze przypadki) i nie stwierdzano istotnych różnic między rozpatrywanymi grupami w częstości ich występowania.

8.5.3 Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs)

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) zebrano w tabeli poniżej – przedstawiono SAEs inne niż zgony (częstość występowania zgonów opisano w osobnym rozdziale). Dodatkowo, na wykresie pod tabelą podsumowano wyniki przeprowadzonych metaanaliz.

Tabela 55. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SAEs ogółem						
SHINE	6 mies.	31/277 (11,2%)	23/284 (8,1%) 1,38 (0,83; 2,31); p=0,2169* 0,03 (-0,02; 0,08); p=0,2145*	26/275 (9,5%) 1,18 (0,72; 1,94); p=0,5032* 0,02 (-0,03; 0,07); p=0,5023*	26/287 (9,1%) 1,24 (0,75; 2,03); p=0,4021* 0,02 (-0,03; 0,07); p=0,4015*	25/300 (8,3%) 1,34 (0,81; 2,22); p=0,2486* 0,03 (-0,02; 0,08); p=0,2485*
SUN	12 mies.	77/494 (15,6%)	88/495 (17,8%) 0,88 (0,66; 1,16); p=0,3561* -0,02 (-0,07; 0,02); p=0,3553*			58/481 (12,1%) 1,29 (0,94; 1,77); p=0,1123* 0,04 (-0,01; 0,08); p=0,1097*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	76/407 (18,7%)	68/403 (16,9%) 1,11 (0,82; 1,49); p=0,5033* 0,02 (-0,03; 0,07); p=0,5027*			
RISE	6 mies.	45/605 (7,4%)	59/613 (9,6%) 0,77 (0,53; 1,12); p=0,1737* -0,02 (-0,05; 0,01); p=0,1715*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2101): 0,97 (0,82; 1,14); p = 0,6824 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,1267): 0,98 (0,77; 1,25); p = 0,8744			
SAEs: Zaostrenie POChP						
SHINE	6 mies.	17/277 (6,1%)	11/284 (3,9%) 1,58 (0,76; 3,32); p=0,2229* 0,02 (-0,01; 0,06); p=0,2189*	10/275 (3,6%) 1,69 (0,79; 3,62); p=0,1788* 0,03 (-0,01; 0,06); p=0,1721*	13/287 (4,5%) 1,35 (0,67; 2,74); p=0,3971* 0,02 (-0,02; 0,05); p=0,3960*	13/300 (4,3%) 1,42 (0,70; 2,86); p=0,3322* 0,02 (-0,02; 0,05); p=0,3323*
SUN	12 mies.	35/494 (7,1%)	39/495 (7,9%) 0,90 (0,58; 1,39); p=0,6354* -0,01 (-0,04; 0,02); p=0,6352*			27/481 (5,6%) 1,26 (0,78; 2,05); p=0,3478* 0,01 (-0,02; 0,05); p=0,3455*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,1968): 1,05 (0,72; 1,53); p = 0,8037			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,7917): 1,31 (0,88; 1,95); p = 0,1850						
SAEs: Zapalenie płuc						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	3/275 (1,1%) 0,33 (0,03; 3,16); p=0,3369* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,3125*	2/287 (0,7%) 0,52 (0,05; 5,68); p=0,5904* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5814*	1/300 (0,3%) 1,08 (0,07; 17,23); p=0,9549* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9550*
SUN	12 mies.	5/494 (1,0%)	8/495 (1,6%) 0,63 (0,21; 1,90); p=0,4088* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,4041*			12/481 (2,5%) 0,41 (0,14; 1,14); p=0,0878* -0,01 (-0,03; 0,00); p=0,0782*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,7459): 0,67 (0,24; 1,87); p = 0,4449 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,5147): 0,46 (0,17; 1,19); p = 0,1076			
SAEs: Migotanie przedsionków						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	2/275 (0,7%) 0,50 (0,05; 5,44); p=0,5665* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5588*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	2/300 (0,7%) 0,54 (0,05; 5,94); p=0,6157* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,6057*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	3/495 (0,6%) 0,33 (0,03; 3,20); p=0,3415* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3168*	-	-	0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,5375): 0,51 (0,09; 2,74); p = 0,4292 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4076): 1,04 (0,18; 6,09); p = 0,9661			
SAEs: Rak prostaty						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%) 3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	1/300 (0,3%) 1,08 (0,07; 17,23); p=0,9549* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9550*
SAEs: Ostre zapalenie oskrzeli						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%)	0/275 (0,0%)	0/287 (0,0%)	0/300 (0,0%)

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
			3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SAEs: Zapalenie oskrzeli						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	2/495 (0,4%) 0,20 (0,01; 4,16); p=0,2991* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,2464*			0/481 (0,0%) NS
SAEs: Zastoinowa niewydolność serca						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%) 3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	2/275 (0,7%) 0,50 (0,05; 5,44); p=0,5665* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,5588*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	0/495 (0,0%) 3,01 (0,12; 73,61); p=0,5000* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4778*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,9921): 3,04 (0,32; 29,16); p = 0,3350 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,9633): 3,08 (0,32; 29,52); p = 0,3292			
SAEs: Niewydolność oddechowa						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	0/300 (0,0%) NS
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	1/495 (0,2%) 0,33 (0,01; 8,18); p=0,5016* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4783*			1/481 (0,2%) 0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,9921): 0,34 (0,04; 3,24); p = 0,3468			
SAEs: Ból brzucha						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%)	1/275 (0,4%)	0/287 (0,0%)	1/300 (0,3%)

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
			NS	0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	NS	0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SAEs: Ostry zawał mięśnia sercowego						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
SAEs: Dusznicza bolesna						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	0/300 (0,0%) NS
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	3/495 (0,6%) 0,33 (0,03; 3,20); p=0,3415* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3168*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,9909): 0,34 (0,05; 2,13); p = 0,2474			
SAEs: Tętniak aorty						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	2/495 (0,4%) 0,20 (0,01; 4,16); p=0,2991* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,2464*			0/481 (0,0%) NS

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SAEs: Odoskrzelowe zapalenie płuc						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SAEs: Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SAEs: Choroba wieńcowa						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,7013): 0,67 (0,11; 4,02); p = 0,6653 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,5755): 1,71 (0,23; 12,70); p = 0,6017			
SAEs: Złamanie kończyny dolnej						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SAEs: Rak płaskonabłonkowy płuc (stadium nieokreślone)						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	0/300 (0,0%) NS

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SAEs: Niedokrwienie mięśnia sercowego						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	0/275 (0,0%) NS	1/287 (0,3%) 0,35 (0,01; 8,44); p=0,5144* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4810*	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SAEs: Ból w klatce piersiowej						
SHINE	6 mies.	1/277 (0,4%)	1/284 (0,4%) 1,03 (0,06; 16,31); p=0,9859* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9859*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	0/287 (0,0%) 3,11 (0,13; 75,97); p=0,4869* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4731*	0/300 (0,0%) 3,25 (0,13; 79,40); p=0,4701* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4686*
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,7013): 0,67 (0,11; 4,02); p = 0,6653 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,9633): 3,08 (0,32; 29,52); p = 0,3292			
SAEs: Odma opłucnowa						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	2/275 (0,7%) 0,20 (0,01; 4,12); p=0,2960* -0,01 (-0,02; 0,00); p=0,2441*	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
SAEs: Niewydolność serca						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
SAEs: Kamica żółciowa						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	2/495 (0,4%) 0,20 (0,01; 4,16); p=0,2991* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,2464*			2/481 (0,4%) 0,19 (0,01; 4,05); p=0,2905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,2441*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
SAEs: Zawał mięśnia sercowego						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%) NS			1/481 (0,2%) 0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
SAEs: Przepuklina brzuszna						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
SAEs: Serce płucne						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
SAEs: Zatorowość płucna						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	0/495 (0,0%) 3,01 (0,12; 73,61); p=0,5000* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4778*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
SAEs: Rak pęcherza						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

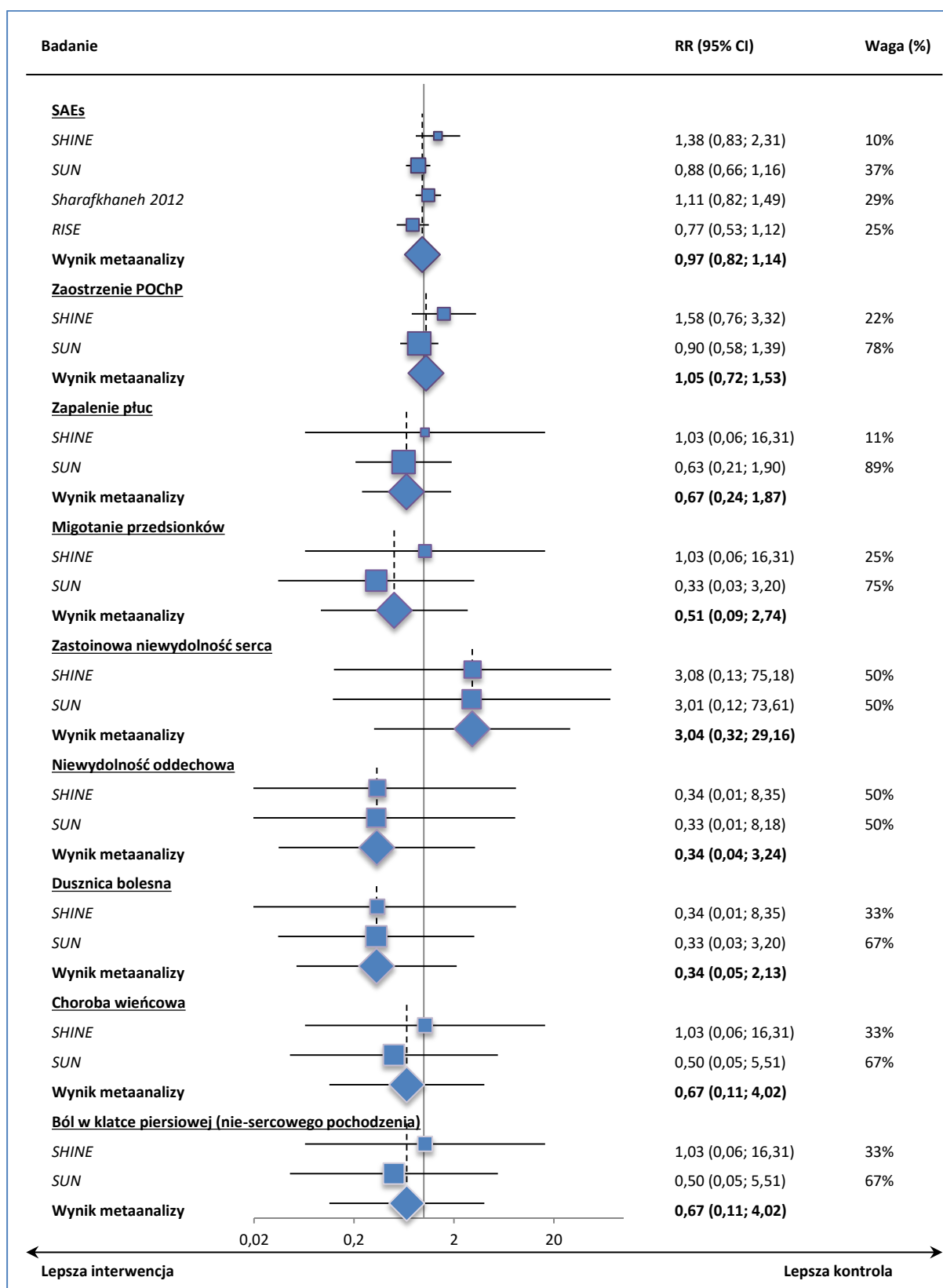
BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

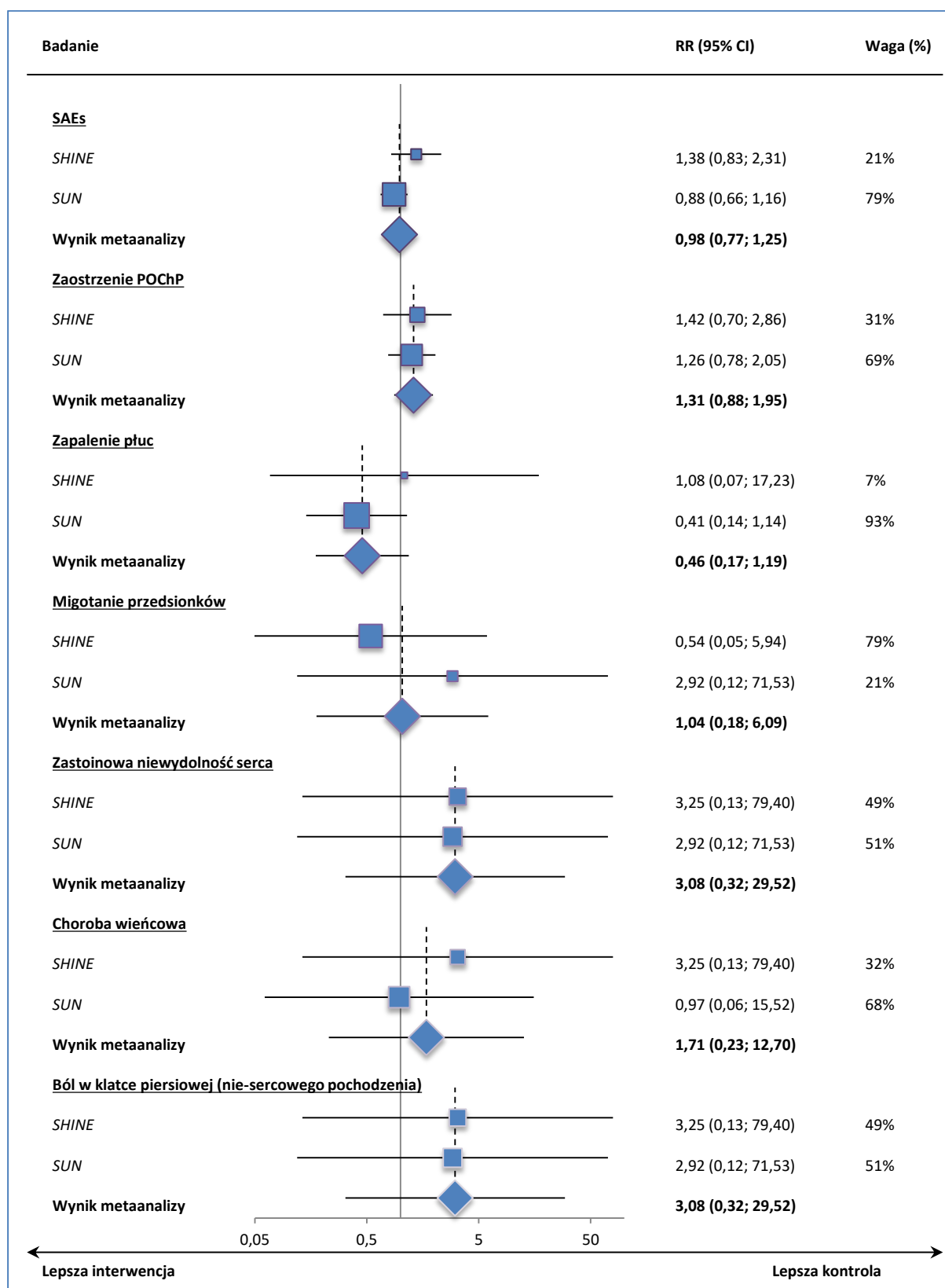
Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wykres 20. Wyniki metaanaliz dla SAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 21. Wyniki metaanaliz dla SAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Ciężkie zdarzenia niepożądane były obserwowane rzadko w analizowanych badaniach (7% do 19%), i nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami zarówno dla SAEs ogółem, jak również dla poszczególnych zdarzeń. Najczęściej obserwowanymi, ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było zaostrzenie objawów POChP (3,6% do 7,9%), zapalenie płuc (0,4% do 2,5%, przy czym najczęściej obserwowano je w grupie PBO) oraz migotanie przedsionków (0,2% do 0,7%). Pozostałe przedstawione ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie w ocenianych badaniach.

8.5.4 Zgony

Informacje odnośnie zgonów odnotowanych w analizowanych badaniach zebrano w tabelce poniżej, natomiast wyniki przeprowadzonych metaanaliz zebrano na wykresach poniżej. Ogółem, częstość występowania zgonów była bardzo mała i w analizowanych badaniach nie przekraczała 3%. Odsetek zgonów w poszczególnych grupach leczenia uwzględnianych w ocenie nie różnił się istotnie między grupą BUD/FM pMDI a pozostałymi ocenianymi grupami, również w metaanalizach: ryzyko zgonu dla porównania BUD/FM pMDI z FM DPI wynosiło $RR = 1,05$ (95% CI: 0,58; 1,90), $p = 0,8740$, natomiast ryzyko zgonu dla porównania z PBO wynosiło 1,21 (95% CI: 0,51; 2,90) i również nie było istotne statystycznie ($p = 0,6616$).

Tabela 56. Odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Zgony						
SHINE	6 mies.	3/277 (1,1%)	1/284 (0,4%) 3,08 (0,32; 29,39); p=0,3292* 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,3062*	2/275 (0,7%) 1,49 (0,25; 8,84); p=0,6613* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,6588*	0/287 (0,0%) 7,25 (0,38; 139,75); p=0,1893* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,1284*	1/300 (0,3%) 3,25 (0,34; 31,05); p=0,3062* 0,01 (-0,01; 0,02); p=0,2878*
SUN	12 mies.	8/494 (1,6%)	6/495 (1,2%) 1,34 (0,47; 3,82); p=0,5891* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,5877*			8/481 (1,7%) 0,97 (0,37; 2,57); p=0,9571* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9571*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	7/407 (1,7%)	10/403 (2,5%) 0,69 (0,27; 1,80); p=0,4524* -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4499*			
RISE	6 mies.	4/605 (0,7%)	4/613 (0,7%) 1,01 (0,25; 4,03); p=0,9851* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9851*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,6149): 1,05 (0,58; 1,90); p = 0,8740 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,3352): 1,21 (0,51; 2,90); p = 0,6616			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

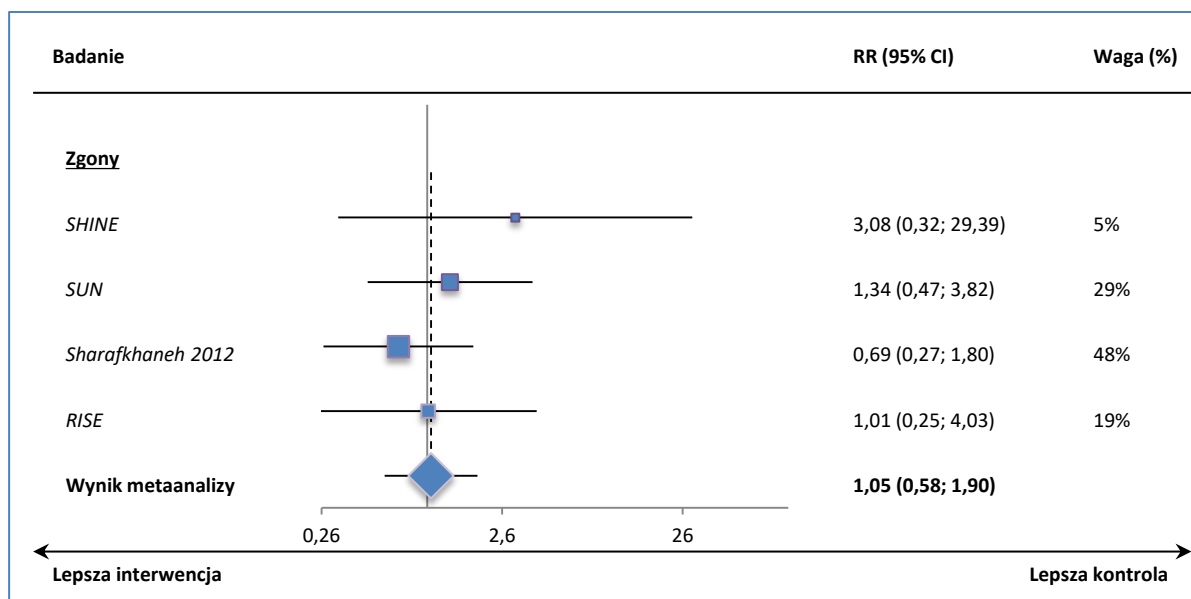
FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

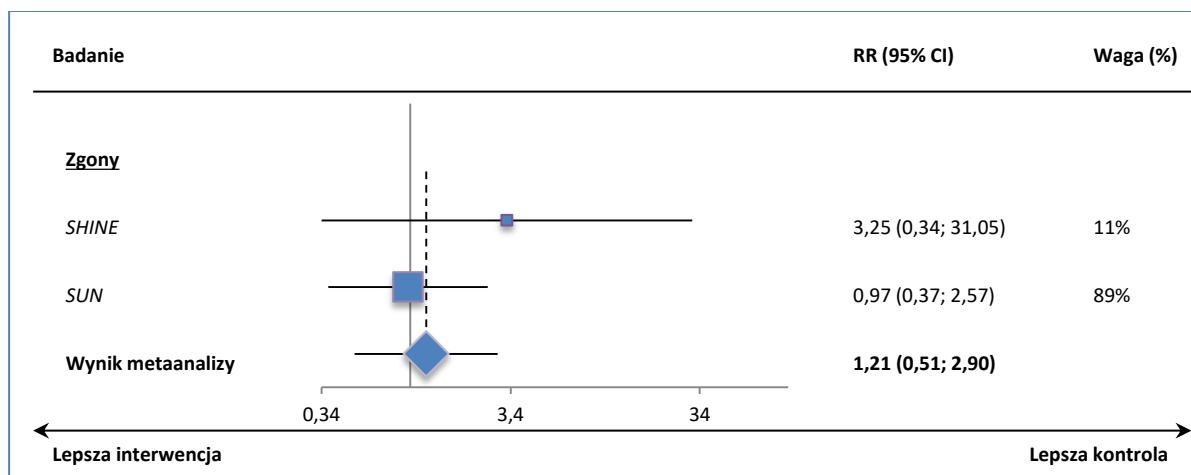
BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

Wykres 22. Wyniki metaanalizy dla ryzyka zgonu, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 23. Wyniki metaanalizy dla ryzyka zgonu, BUD/FM pMDI vs PBO.



8.5.5 Zakończenie leczenia z powodu AEs

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (DAEs). Dodatkowo, na wykresie pod tabelką podsumowano wyniki przeprowadzonych metaanaliz.

Tabela 57. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (DAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
DAEs ogółem						
SHINE	6 mies.	16/277 (5,8%)	32/284 (11,3%) 0,51 (0,29; 0,91); p=0,0232* -0,05 (-0,10; -0,01); p=0,0190* NNT=19 (10; 111)*^	25/275 (9,1%) 0,64 (0,35; 1,16); p=0,1417* -0,03 (-0,08; 0,01); p=0,1371*	13/287 (4,5%) 1,28 (0,63; 2,60); p=0,5039* 0,01 (-0,02; 0,05); p=0,5035*	25/300 (8,3%) 0,69 (0,38; 1,27); p=0,2357* -0,03 (-0,07; 0,02); p=0,2286*
SUN	12 mies.	56/494 (11,3%)	61/495 (12,3%) 0,92 (0,65; 1,29); p=0,6309* -0,01 (-0,05; 0,03); p=0,6307*			60/481 (12,5%) 0,91 (0,65; 1,28); p=0,5834* -0,01 (-0,05; 0,03); p=0,5834*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	35/407 (8,6%)	47/403 (11,7%) 0,74 (0,49; 1,12); p=0,1505* -0,03 (-0,07; 0,01); p=0,1482*			
RISE	6 mies.	11/605 (1,8%)	25/613 (4,1%) 0,45 (0,22; 0,90); p=0,0237* -0,02 (-0,04; 0,00); p=0,0193* NNT=45 (24; 273)*^			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,1619): 0,72 (0,57; 0,90); p = 0,0039, NNT = 39 (24; 118)^ BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4451): 0,85 (0,63; 1,14); p = 0,2763			
Zaostrzenie POChP						
SUN	12 mies.	20/494 (4,0%)	36/495 (7,3%) 0,56 (0,33; 0,95); p=0,0310* -0,03 (-0,06; 0,00); p=0,0278* NNT=32 (16; 285)*^			29/481 (6,0%) 0,67 (0,39; 1,17); p=0,1601* -0,02 (-0,05; 0,01); p=0,1576*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	13/407 (3,2%)	21/403 (5,2%) 0,61 (0,31; 1,21); p=0,1570* -0,02 (-0,05; 0,01); p=0,1523*			
Wynik metaanalizy BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,8266): 0,58 (0,38; 0,88); p = 0,0101, NNT = 38 (22; 150)^						
Duszności						
SUN	12 mies.	4/494 (0,8%)	3/495 (0,6%) 1,34 (0,30; 5,94); p=0,7035* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,7025*			7/481 (1,5%) 0,56 (0,16; 1,89); p=0,3471* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,3416*
Zapalenie płuc						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			6/481 (1,2%) 0,16 (0,02; 1,34); p=0,0917* -0,01 (-0,02; 0,00); p=0,0552*
Zapalenie oskrzeli						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	2/495 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,51); p=0,5720* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5641*			3/481 (0,6%) 0,32 (0,03; 3,11); p=0,3291* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3066*
Kandydoza jamy ustnej						
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*
Przedwczesny skurcz komorowy						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	0/495 (0,0%) 3,01 (0,12; 73,61); p=0,5000* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4778*			2/481 (0,4%) 0,49 (0,04; 5,35); p=0,5562* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5493*
Kaszel						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	1/495 (0,2%) 0,33 (0,01; 8,18); p=0,5016* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4783*			1/481 (0,2%) 0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
Skurcze mięśni						
SUN	12 mies.	3/494 (0,6%)	0/495 (0,0%) 7,01 (0,36; 135,44); p=0,1972* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1315*			0/481 (0,0%) 6,82 (0,35; 131,61); p=0,2039* 0,01 (0,00; 0,01); p=0,1329*
Zawał mięśnia sercowego						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%) NS			0/481 (0,0%) NS
Tachykardia komorowa						
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

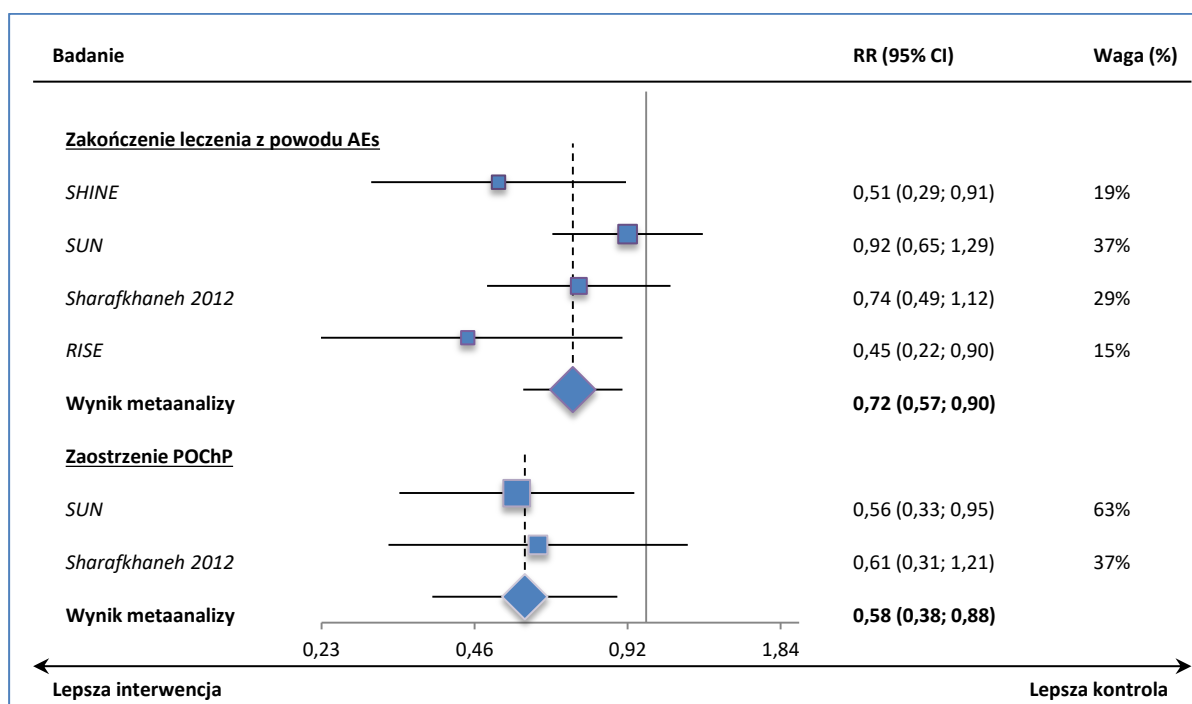
BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

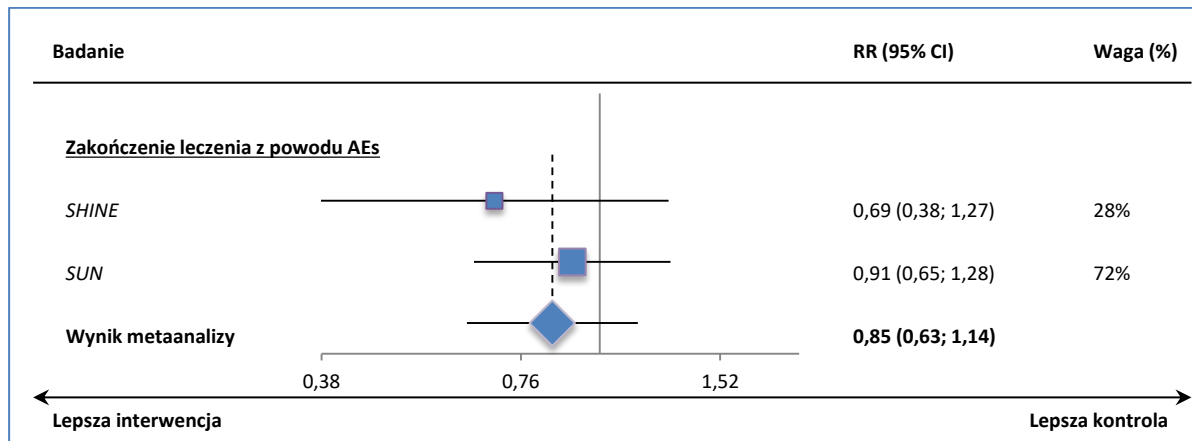
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Wykres 24. Wyniki metaanalizy dla ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 25. Wyniki metaanalizy dla ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs, BUD/FM pMDI vs PBO.



Zarówno ogółem, jak i w poszczególnych rozpatrywanych przypadkach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupą BUD/FM pMDI, a grupą BUD pMDI + FM DPI w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Przypadki przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych występowały rzadko w opisywanych badaniach i stwierdzono je u 1,8% do 12,5% chorych. W przeprowadzonych metaanalizach zarówno w porównaniu z placebo, jak również z FM DPI obserwowano zmniejszenie ryzyka prze-

rwania leczenia z powodu AEs podczas terapii BUD/FM pMDI, jednak istotne wyniki odnotowano jedynie w porównaniu z FM DPI: RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90), p = 0,0039. Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych wymienianych jako przyczynę przerwania leczenia, najczęściej stwierdzano zaostrzenie POChP, które również występowało znacznie rzadziej wśród pacjentów otrzymujących BUD/FM pMDI: RR = 0,58 (95% CI: 0,38; 0,88), p = 0,0101. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, wymienianych jako przyczyny przerwania leczenia nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

8.5.6 AEs związane z zapaleniem płuc

Autorzy opisywanych badań wyróżniali zapalenie płuc oraz zdarzenia związane z zapaleniem płuc jako osobną kategorię zdarzeń niepożądanych. Dane odnośnie występowania ogólnie takich zdarzeń, jak również poszczególnych AEs zebrano w tabeli poniżej, natomiast pod tabelą zamieszczono wykres, na którym podsumowano wyniki wykonanych metaanaliz.

Tabela 58. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc, Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs związane z zapaleniem płuc						
SHINE	6 mies.	3/277 (1,1%)	5/284 (1,8%) 0,62 (0,15; 2,55); p=0,5030* -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4972*	5/275 (1,8%) 0,60 (0,14; 2,47); p=0,4751* -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4701*	3/287 (1,0%) 1,04 (0,21; 5,09); p=0,9652* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9652*	4/300 (1,3%) 0,81 (0,18; 3,60); p=0,7842* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,7829*
SUN	12 mies.	20/494 (4,0%)	17/495 (3,4%) 1,18 (0,63; 2,22); p=0,6112* 0,01 (-0,02; 0,03); p=0,6108*			24/481 (5,0%) 0,81 (0,45; 1,45); p=0,4800* -0,01 (-0,04; 0,02); p=0,4796*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	26/407 (6,4%)	11/403 (2,7%) 2,34 (1,17; 4,67); p=0,0159* 0,04 (0,01; 0,07); p=0,0121* NNH=28 (15; 125)**^			
RISE	6 mies.	3/605 (0,5%)	6/613 (1,0%) 0,51 (0,13; 2,02); p=0,3346* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3239*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,1265): 1,33 (0,89; 2,01); p = 0,1669 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,9989): 0,81 (0,47; 1,39); p = 0,4488			
Zapalenie płuc (pneumonia)						
SHINE	6 mies.	3/277 (1,1%)	3/284 (1,1%) 1,03 (0,21; 5,04); p=0,9755* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9755*	5/275 (1,8%) 0,60 (0,14; 2,47); p=0,4751* -0,01 (-0,03; 0,01); p=0,4701*	3/287 (1,0%) 1,04 (0,21; 5,09); p=0,9652* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9652*	3/300 (1,0%) 1,08 (0,22; 5,32); p=0,9218* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,9219*
SUN	12 mies.	15/494 (3,0%)	17/495 (3,4%) 0,88 (0,45; 1,75); p=0,7238* 0,00 (-0,03; 0,02); p=0,7236*			23/481 (4,8%) 0,64 (0,34; 1,20); p=0,1632* -0,02 (-0,04; 0,01); p=0,1600*

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	5/407 (1,2%)	0/403 (0,0%) 10,89 (0,60; 196,34); p=0,1055* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,0396*			
RISE	6 mies.	3/605 (0,5%)	6/613 (1,0%) 0,51 (0,13; 2,02); p=0,3346* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3239*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,2968): 1,01 (0,59; 1,71); p = 0,9835 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,5418): 0,68 (0,38; 1,23); p = 0,2075			
Odoskrzelowe zapalenie płuc						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	0/287 (0,0%) NS	1/300 (0,3%) 0,36 (0,01; 8,82); p=0,5320* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4864*
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			1/481 (0,2%) 1,95 (0,18; 21,41); p=0,5858* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,5771*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	1/407 (0,2%)	0/403 (0,0%) 2,97 (0,12; 72,70); p=0,5046* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4788*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,4562): 1,81 (0,38; 8,53); p = 0,4523 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4076): 1,01 (0,17; 5,95); p = 0,9871			
Pneumokokowe zapalenie płuc						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	1/284 (0,4%) 0,34 (0,01; 8,35); p=0,5103* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4798*	0/275 (0,0%) NS	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Płatowe zapalenie płuc						
SUN	12 mies.	2/494 (0,4%)	0/495 (0,0%) 5,01 (0,24; 104,09); p=0,2978* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2461*			0/481 (0,0%) 4,87 (0,23; 101,15); p=0,3065* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,2484*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	2/407 (0,5%)	2/403 (0,5%) 0,99 (0,14; 7,00); p=0,9921* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9921*			
Wynik metaanalizy		BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,3727): 1,79 (0,38; 8,37); p = 0,4585				
Gronkowcowe zapalenie płuc						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	0/495 (0,0%) 3,01 (0,12; 73,61); p=0,5000* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4778*			0/481 (0,0%) 2,92 (0,12; 71,53); p=0,5112* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4810*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	0/407 (0,0%)	0/403 (0,0%) NS			
Bakteryjne zapalenie płuc						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	18/407 (4,4%)	9/403 (2,2%) 1,98 (0,90; 4,36); p=0,0893* 0,02 (0,00; 0,05); p=0,0816*			
Zapalenie płuc (pneumonitis)						
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	0/407 (0,0%)	1/403 (0,2%) 0,33 (0,01; 8,08); p=0,4969* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4767*			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

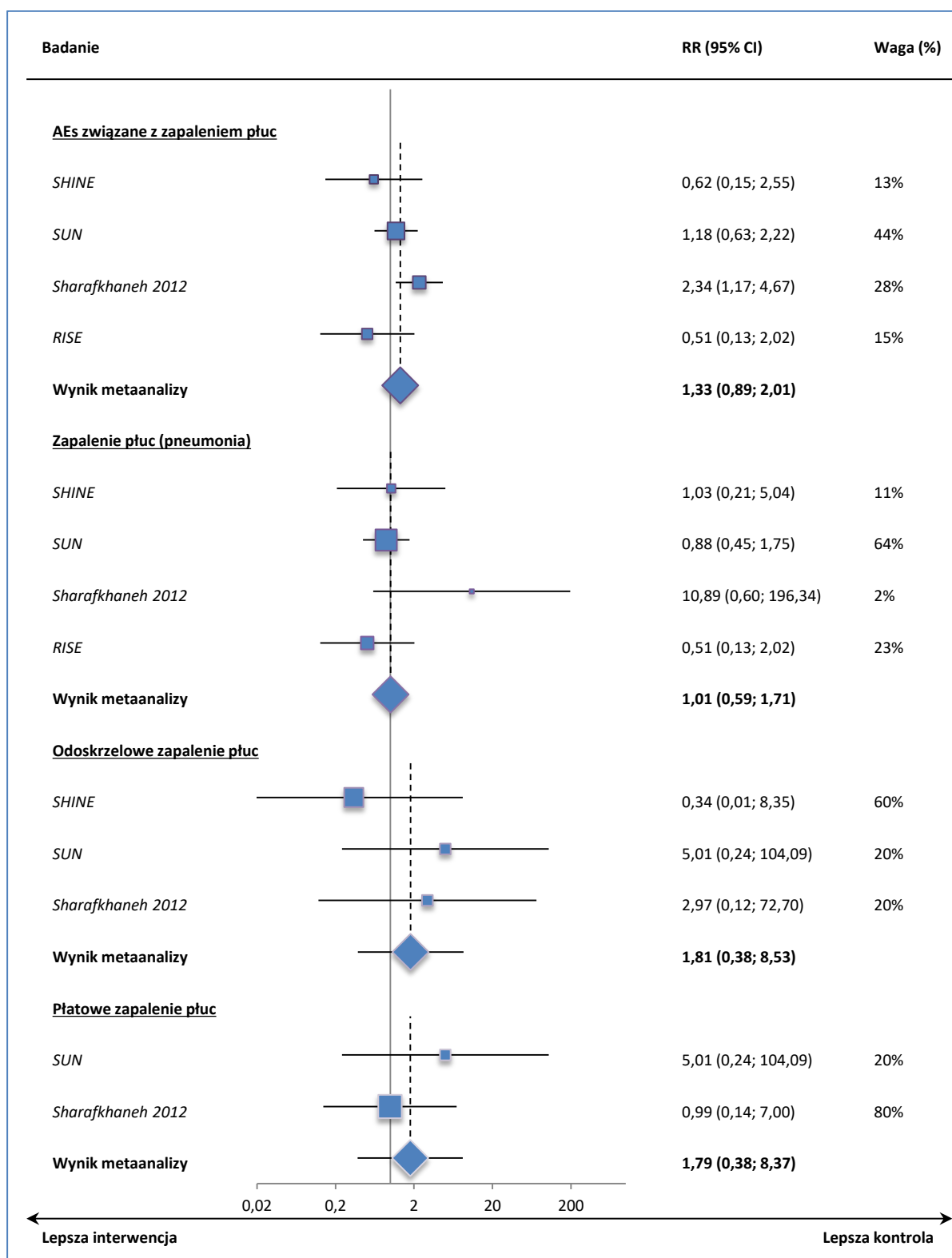
BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

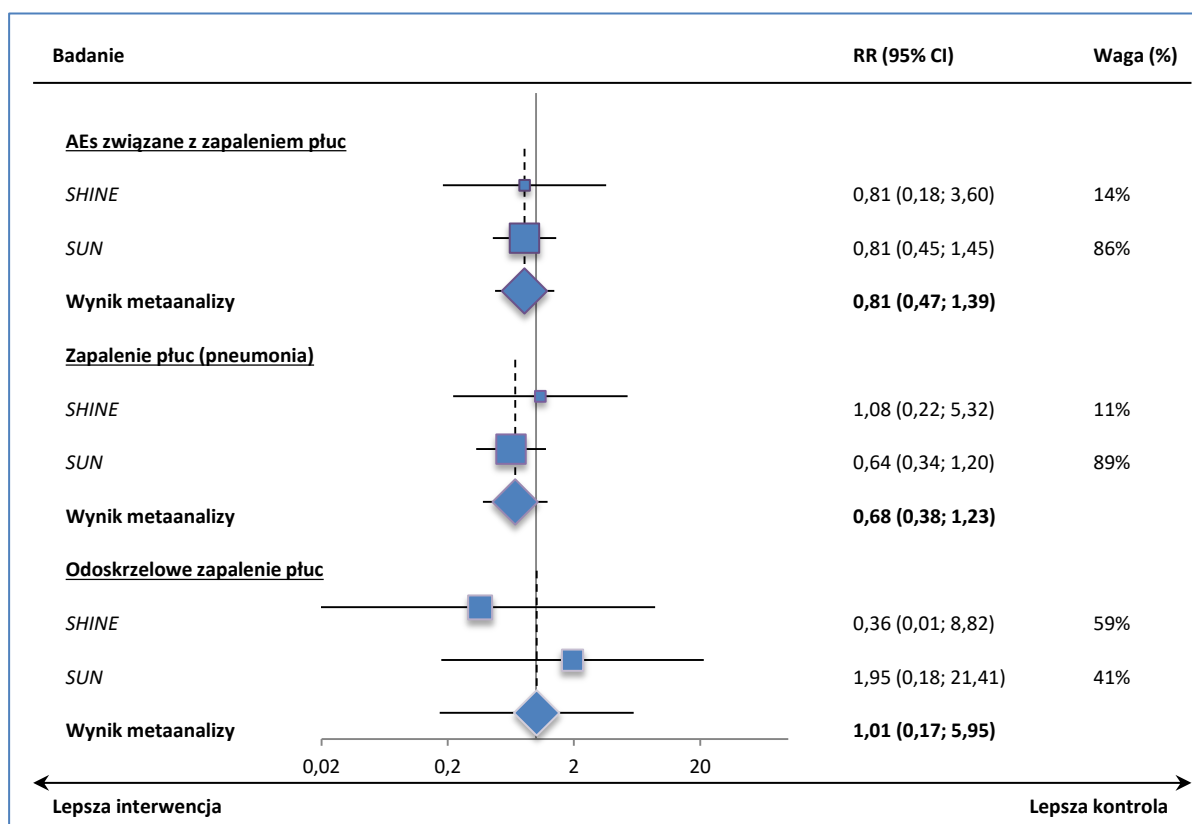
w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

-
- * obliczone na podstawie dostępnych danych;
 - ^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Wykres 26. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia AEs związanych z zapaleniem płuc, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 27. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia AEs związanych z zapaleniem płuc, BUD/FM pMDI vs PBO.



Zarówno ogółem, jak i w poszczególnych rozpatrywanych przypadkach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupą BUD/FM pMDI, a grupą BUD pMDI + FM DPI w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem płuc.

Ogółem, zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc występowały rzadko (od 0,5% do 6,4%) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w przeprowadzonych metaanalizach. Podobnie, poszczególne zdarzenia niepożądane klasyfikowane jako zdarzenia związane z zapaleniem płuc występowały z podobną częstością w analizowanych grupach, i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości ich występowania.

8.5.7 Zakażenia dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc (pneumonia)

Autorzy badań SHINE, SUN oraz RISE wyodrębniali kategorię zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zakażeniem dróg oddechowych (dolnych dróg oddechowych w przypadku próby RISE),

które nie były jednak kwalifikowane według protokołu badania jako zdarzenie zapalenia płuc (lub zdarzenia związane z zapaleniem płuc).

W tej kategorii zdarzeń najczęściej kwalifikowano różne postacie zapalenia oskrzeli oraz stany zapalne płuc o przebiegu nie pozwalającym zakwalifikować je jako zapalenie płuc. Szczegółowe informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych z tej kategorii zebrano w tabeli poniżej, natomiast na wykresie pod tabelą podsumowano wynik przeprowadzonych metaanaliz.

Tabela 59. Odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc, Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs związane z zakażeniem dróg oddechowych innym niż zapalenie płuc						
SHINE	6 mies.	21/277 (7,6%)	13/284 (4,6%) 1,66 (0,85; 3,24); p=0,1409* 0,03 (-0,01; 0,07); p=0,1364*	17/275 (6,2%) 1,23 (0,66; 2,27); p=0,5170* 0,01 (-0,03; 0,06); p=0,5158*	18/287 (6,3%) 1,21 (0,66; 2,22); p=0,5407* 0,01 (-0,03; 0,06); p=0,5405*	10/300 (3,3%) 2,27 (1,09; 4,74); p=0,0285* 0,04 (0,01; 0,08); p=0,0252* NNH=24 (13; 190)*^
SUN	12 mies.	40/494 (8,1%)	35/495 (7,1%) 1,15 (0,74; 1,77); p=0,5425* 0,01 (-0,02; 0,04); p=0,5420*			30/481 (6,2%) 1,30 (0,82; 2,05); p=0,2624* 0,02 (-0,01; 0,05); p=0,2596*
RISE	6 mies.	9/605 (1,5%)	20/613 (3,3%) 0,46 (0,21; 0,99); p=0,0481* -0,02 (-0,03; 0,00); p=0,0414* NNT=57 (29; 1436)*^			
Wynik metaanalizy						
BUD/FM pMDI vs FM DPI (model random, p = 0,0420): 0,99 (0,52; 1,88); p = 0,9802 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,2037): 1,53 (1,04; 2,25); p = 0,0297, NNH = 37 (20; 346)^						
Zapalenie oskrzeli						
SHINE	6 mies.	18/277 (6,5%)	11/284 (3,9%) 1,68 (0,81; 3,49); p=0,1657* 0,03 (-0,01; 0,06); p=0,1609*	13/275 (4,7%) 1,37 (0,69; 2,75); p=0,3686* 0,02 (-0,02; 0,06); p=0,3656*	15/287 (5,2%) 1,24 (0,64; 2,42); p=0,5210* 0,01 (-0,03; 0,05); p=0,5206*	9/300 (3,0%) 2,17 (0,99; 4,74); p=0,0531* 0,03 (0,00; 0,07); p=0,0492*
SUN	12 mies.	24/494 (4,9%)	24/495 (4,8%) 1,00 (0,58; 1,74); p = 0,9943* 0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9943*			18/481 (3,7%) 1,30 (0,71; 2,36); p = 0,3924* 0,01 (-0,01; 0,04); p = 0,3898*
Sharafkhaneh 2012	12 mies.	37/407 (9,1%)	28/403 (6,9%) 1,31 (0,82; 2,10); p = 0,2635* 0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,2610*			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
<i>RISE</i>	6 mies.	7/605 (1,2%)	14/605 (2,3%) 0,50 (0,20; 1,23); p=0,1313* -0,01 (-0,03; 0,00); p=0,1230*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,1846): 1,12 (0,83; 1,51); p = 0,4639 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,3085): 1,58 (0,98; 2,53); p = 0,0584			
Zapalenie oskrzeli (przewlekłe)						
<i>SUN</i>	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
Zakażenie dolnych dróg oddechowych						
<i>SHINE</i>	6 mies.	1/277 (0,4%)	0/284 (0,0%) 3,08 (0,13; 75,18); p=0,4909* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4742*	0/275 (0,0%) 2,98 (0,12; 72,80); p=0,5033* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4777*	1/287 (0,3%) 1,04 (0,07; 16,48); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	1/300 (0,3%) 1,08 (0,07; 17,23); p=0,9549* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9550*
<i>RISE</i>	6 mies.	1/605 (0,2%)	0/613 (0,0%) 3,04 (0,12; 74,47); p=0,4957* 0,00 (0,00; 0,01); p=0,4769*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,9959): 3,06 (0,32; 29,33); p = 0,3326			
Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych						
<i>SHINE</i>	6 mies.	2/277 (0,7%)	2/284 (0,7%) 1,03 (0,15; 7,23); p=0,9800* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9800*	1/275 (0,4%) 1,99 (0,18; 21,77); p=0,5745* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,5663*	2/287 (0,7%) 1,04 (0,15; 7,30); p=0,9716* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9716*	0/300 (0,0%) 5,41 (0,26; 112,27); p=0,2749* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2388*
<i>SUN</i>	12 mies.	7/494 (1,4%)	3/495 (0,6%) 2,34 (0,61; 8,99); p=0,2164* 0,01 (0,00; 0,02); p=0,2023*			5/481 (1,0%) 1,36 (0,44; 4,27); p=0,5945* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,5922*
<i>RISE</i>	6 mies.	1/605 (0,2%)	3/613 (0,5%)			

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
			0,34 (0,04; 3,24); p=0,3466* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3211*			
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model fixed, p = 0,3404): 1,26 (0,50; 3,19); p = 0,6225 BUD/FM pMDI vs PBO (model fixed, p = 0,4002): 1,71 (0,61; 4,85); p = 0,3094			
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) 1,03 (0,02; 51,49); p=0,9901* 0,00 (-0,01; 0,01); p=1,0000*	2/275 (0,7%) 0,20 (0,01; 4,12); p=0,2960* -0,01 (-0,02; 0,00); p=0,2441*	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			
Zakażenie płuc						
SHINE	6 mies.	0/277 (0,0%)	0/284 (0,0%) NS	1/275 (0,4%) 0,33 (0,01; 8,09); p=0,4977* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,4761*	0/287 (0,0%) NS	0/300 (0,0%) NS
Bakteryjne zapalenie oskrzeli						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	3/495 (0,6%) 0,33 (0,03; 3,20); p=0,3415* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,3168*			2/481 (0,4%) 0,49 (0,04; 5,35); p=0,5562* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5493*
Obturacyjne przewlekłe zapalenie oskrzeli z ostrym zaostrzeniem						
SUN	12 mies.	1/494 (0,2%)	1/495 (0,2%) 1,00 (0,06; 15,98); p=0,9989* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9989*			1/481 (0,2%) 0,97 (0,06; 15,52); p=0,9849* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9849*
Zespół zatokowo-oskrzelowy (sinubronchitis)						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%)			1/481 (0,2%)

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	BUD pMDI + FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
			NS			0,32 (0,01; 7,95); p=0,4905* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4751*
Zapalenie tchawicy i oskrzeli						
SUN	12 mies.	0/494 (0,0%)	0/495 (0,0%) NS			0/481 (0,0%) NS
Wirusowe zapalenie oskrzeli						
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			
Wirusowe zapalenie płuc (nie klasyfikowane jako AEs związane z zapaleniem płuc)						
RISE	6 mies.	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%) 0,34 (0,01; 8,27); p=0,5060* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,4798*			

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

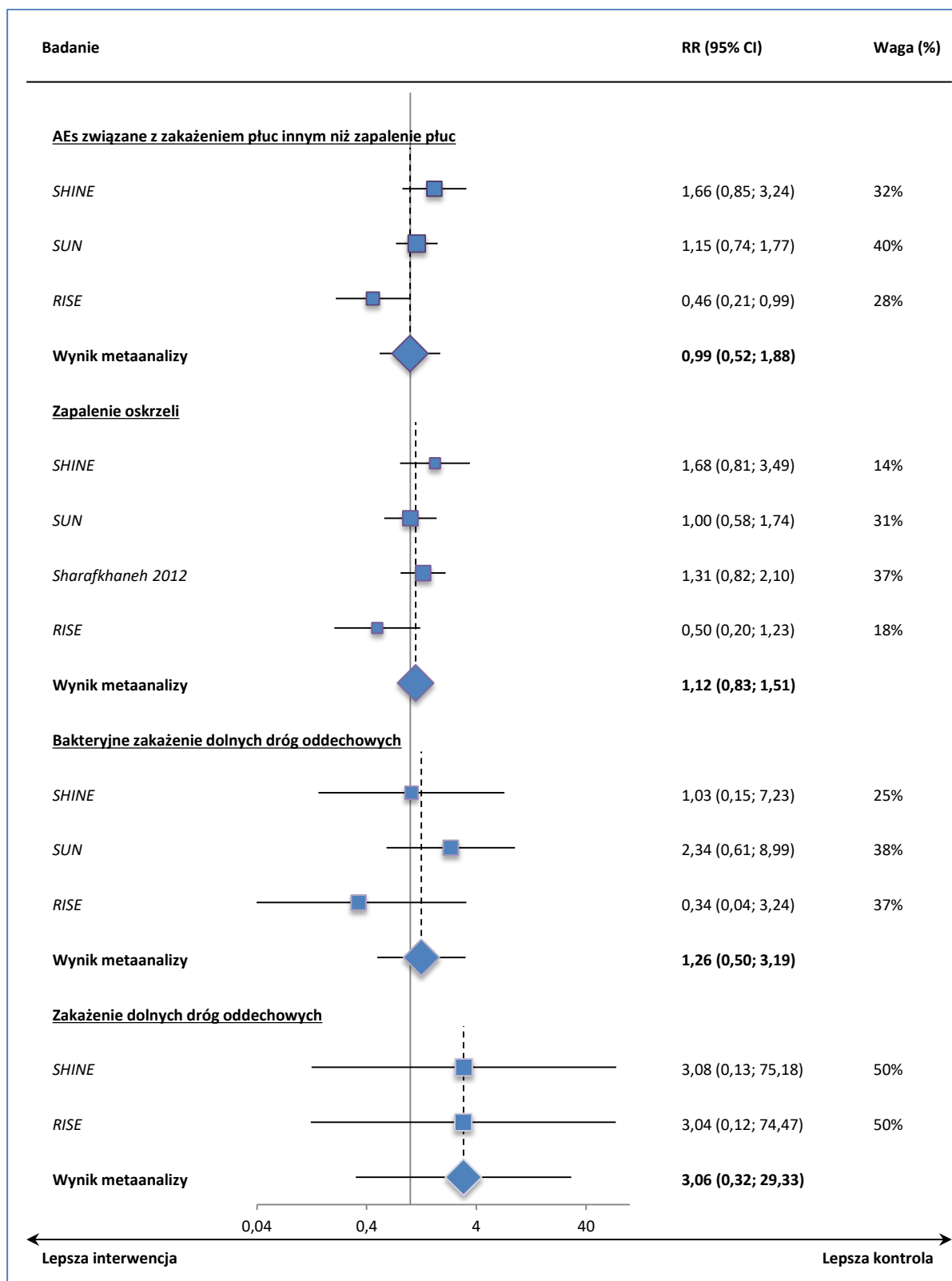
BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

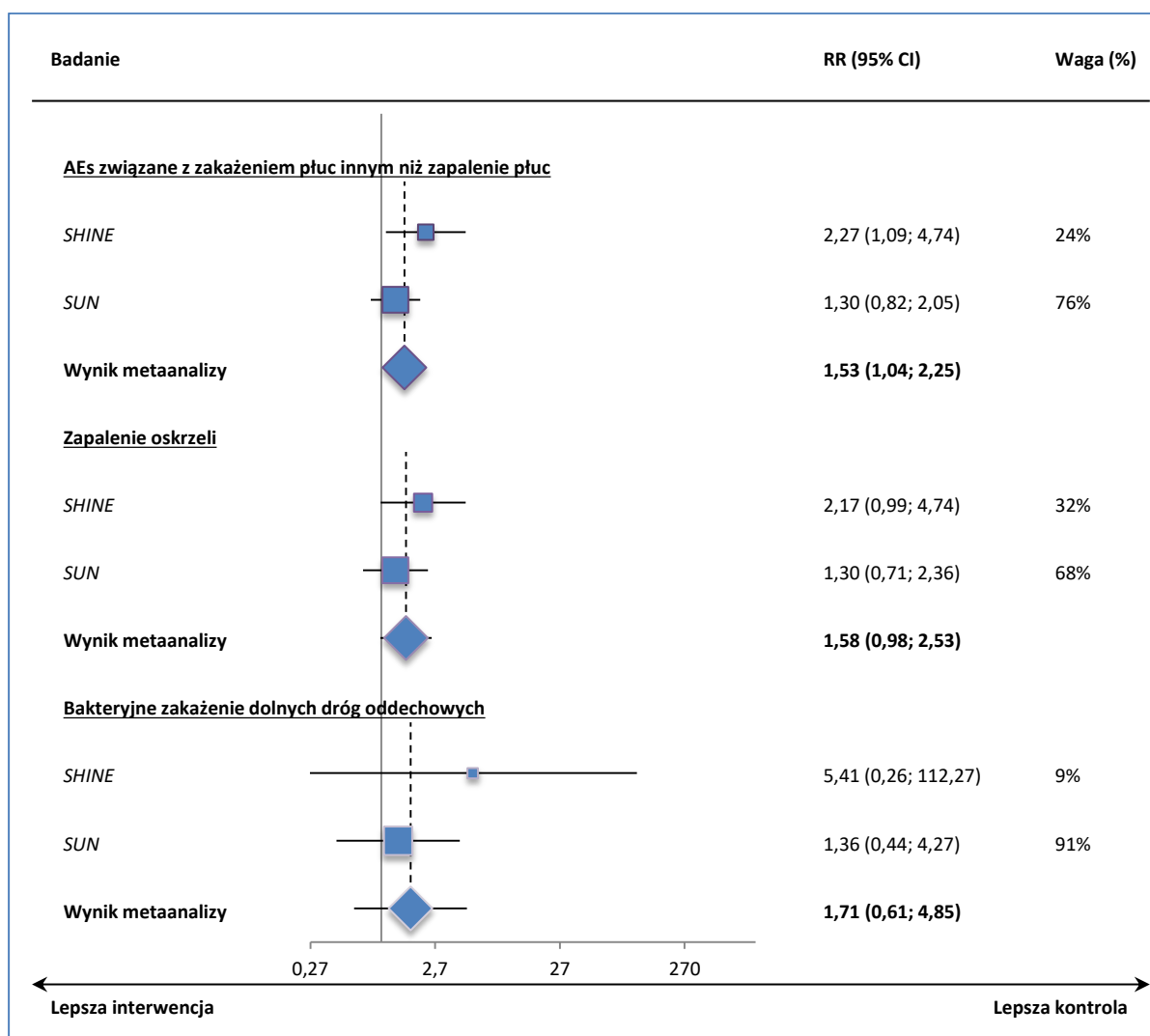
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Wykres 28. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia zakażeń dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Wykres 29. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia zakażeń dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc, BUD/FM pMDI vs PBO.



Zarówno ogółem, jak i w poszczególnych rozpatrywanych przypadkach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupą BUD/FM pMDI, a grupą BUD pMDI + FM DPI w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci zakażeń dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc.

Ogółem, częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych w opisywanej kategorii była niska i zbliżona między analizowanymi grupami. Metaanaliza danych dla całej kategorii (AEs związane z zakażeniem dróg oddechowych innym niż zapalenie płuc) wykazała na istotne zwiększenie ryzyka takich zdarzeń po zastosowaniu BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo: RR = 1,53 (95% CI: 1,04; 2,25), p = 0,0297.

8.5.8 Kardiologiczne AEs

W dwóch badaniach, *SUN* oraz *Sharafkhaneh 2012*, wyróżniono zdarzenia kardiologiczne jako osobną grupę zdarzeń niepożądanych. Podano częstość występowania zarówno kardiologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych zdarzeń w tej kategorii, którymi w przypadku obu badań było nadciśnienie tętnicze (uznane za zdarzenie kardiologiczne, w odróżnieniu od zdarzeń nadciśnienia opisywanych jako ogólne) oraz dusznica bolesna. Dane uzyskane z obu badań zebrano w tabeli poniżej, ponadto na wykresie pod tabelą przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego uznanego za zdarzenie kardiologiczne.

Tabela 60. Odsetek chorych, u których wystąpiły kardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
AEs kardiologiczne				
<i>SUN</i>	12 mies.		10,5%-11,3%	6,9%
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	50/407 (12,3%)	28/403 (6,9%) 1,77 (1,14; 2,75); p=0,0114* 0,05 (0,01; 0,09); p=0,0096* NNH=19 (11; 77)**^	
AEs kardiologiczne – Nadciśnienie tętnicze				
<i>SUN</i>	12 mies.	12/494 (2,4%)	13/495 (2,6%) 0,92 (0,43; 2,01); p=0,8435* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,8435*	10/481 (2,1%) 1,17 (0,51; 2,68); p=0,7131* 0,00 (-0,02; 0,02); p=0,7125*
<i>Sharafkhaneh 2012</i>	12 mies.	21/407 (5,2%)	8/403 (2,0%) 2,60 (1,16; 5,80); p=0,0197* 0,03 (0,01; 0,06); p=0,0145* NNH=32 (17; 159)**^	
Wynik metaanalizy			BUD/FM pMDI vs FM DPI (model random, p = 0,0690): 1,54 (0,56; 4,25); p = 0,4025	
AEs kardiologiczne – Dusznicza bolesna				
<i>SUN</i>	12 mies.	6/494 (1,2%)	9/495 (1,8%) 0,67 (0,24; 1,86); p=0,4406* -0,01 (-0,02; 0,01); p=0,4372*	5/481 (1,0%) 1,17 (0,36; 3,80); p=0,7960* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,7956*

BUD/FM pMDI – budesonid/formoterol pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inh. BID;

FM DPI – formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID;

BUD pMDI + FM DPI – budesonid pMDI w dawce 160 µg × 2 inh. BID + formoterol DPI w dawce 4,5 µg × 2 inh. BID;

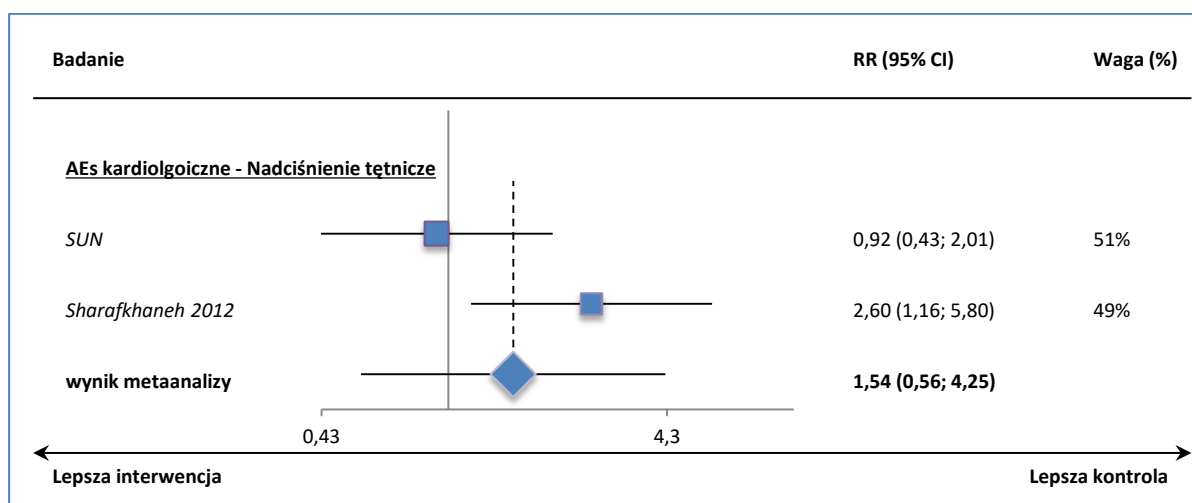
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość NNT/NNH obliczano jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RR.

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wykres 30. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego uznanego za zdarzenie kardiologiczne, BUD/FM pMDI vs FM DPI.



Kardiologiczne zdarzenia niepożądane występowały ze stosunkowo niską częstością (od 6,9% do 12,3%) i stwierdzono istotne różnice w częstości ich występowania między grupą BUD/FM pMDI a grupą FM DPI: RR = 1,77 (95% CI: 1,14; 2,75), p = 0,0114; NNH = 19 (95% CI: 11; 77). Wśród poszczególnych zdarzeń, najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze oraz dusznicę bolesną – w przypadku obu tych zdarzeń nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia.

8.5.9 Parametry laboratoryjne i oznaki życiowe

8.5.9.1 Zmiany stężenia kortyzolu w moczu

Informacje o zmianach stężenia kortyzolu w dobowej próbce moczu u chorych przyjmujących oceniane interwencje przedstawiono w badaniach *SHINE* oraz *SUN*.

W pierwszym z tych badań podano, że w trakcie obserwacji nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w stężeniu kortyzolu od wartości wyjściowych, oraz klinicznie istotnych różnic między rozpatrywanymi grupami. Ogółem, odnotowano wzrost stężenia kortyzolu od wartości wyjściowej o 30,6% w 6 miesiącu oraz o 29,2% na końcu leczenia w grupie formoterolu, natomiast ogółem w grupach z budezonidem stężenie kortyzolu uległo zmniejszeniu o 23,6-35,8% po 6 miesiącach oraz o 24,2-35,5% na końcu leczenia. Z kolei w grupie placebo odnotowano niewielkie zmniejszenie stężenia kortyzolu (6,1% po 6 miesiącach oraz 7,1% na końcu leczenia). W porównaniu z formoterolem, różnice w grupie BUD/FM pMDI były istotne statystycznie (p ≤ 0,001), podobnie jak różnice wobec placebo (p ≤ 0,023).

W badaniu *SUN* podano wartości średniego stężenia kortyzolu w próbce dobowej moczu, które zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Średnie stężenie kortyzolu w dobowej próbce moczu; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.

Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
		N = 48		
		Wyjściowo: 48,68	N = 38	N = 45
<i>SUN</i>	12 mies.	6 miesiąc: 33,54 (p = 0,035 vs PBO)	Wyjściowo: 47,72	Wyjściowo: 36,58
		Koniec leczenia: 34,32 (p = 0,044 vs FM DPI)	6 miesiąc: 50,55	6 miesiąc: 45,75
			Koniec leczenia: 53,20	Koniec leczenia: 46,11

W grupie BUD/FM pMDI odnotowano zmniejszenie średniego stężenia kortyzolu w dobowej próbce moczu od 48,68 nmol/24 godziny wyjściowo, do wartości 33,54 nmol/24 godziny po 6 miesiącach obserwacji oraz do 34,32 nmol/24 godziny na końcu leczenia. W grupach FM DPI oraz PBO obserwowano z kolei niewielki wzrost stężenia kortyzolu od wartości wyjściowej. Zmiany obserwowano po 6 miesiącach w grupie BUD/FM pMDI istotnie różniły się wobec grupy placebo (p = 0,035), natomiast zmiany obserwowane na końcu leczenia – istotnie wobec grupy formoterolu (p = 0,044).

8.5.9.2 Zmiany parametrów EKG

Szczegółowe informacje odnośnie zmian parametrów EKG w trakcie stosowania poszczególnych interwencji przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *SUN* oraz *Sharafkhaneh 2012*.

W pierwszym z tych badań przedstawiono odsetki chorych z nieprawidłowym odstępem QTc, obliczanym formułą Bazetta lub Fridericia – dane te zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono dla chorych z wyjściowym odstępem QTc < 450 ms

Tabela 62. Odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami QTc; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP, badanie *SUN*.

QTc	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
Formuła Bazetta			
Odstęp ≥ 450 ms	72/486* (14,8%)	59/488 (12,2%) 1,23 (0,89; 1,69); p=0,2138* 0,03 (-0,02; 0,07); p=0,2124*	66/471 (14,0%) 1,06 (0,78; 1,44); p=0,7241* 0,01 (-0,04; 0,05); p=0,7239*
Odstęp ≥ 500 ms	4/486* (0,8%)	5/488 (1,0%)	6/471 (1,3%)

QTc	BUD/FM pMDI n/N (%)	FM DPI n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)	PBO n/N (%) RR (95% CI) RD (95% CI)
		0,80 (0,22; 2,97); p=0,7429* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,7423*	0,65 (0,18; 2,27); p=0,4964* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,4942*
Zmiana ≥ 60 ms	8/486* (1,6%)	7/488 (1,4%) 1,15 (0,42; 3,14); p=0,7887* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,7885*	7/471 (1,5%) 1,11 (0,40; 3,03); p=0,8423* 0,00 (-0,01; 0,02); p=0,8421*
Formuła Friedricia			
Odstęp ≥ 450 ms	29/486* (6,0%)	36/488 (7,4%) 0,81 (0,50; 1,30); p=0,3791* -0,01 (-0,05; 0,02); p=0,3777*	27/471 (5,7%) 1,04 (0,63; 1,73); p=0,8772* 0,00 (-0,03; 0,03); p=0,8771*
Odstęp ≥ 500 ms	1/486* (0,2%)	2/488 (0,4%) 0,50 (0,05; 5,52); p=0,5732* 0,00 (-0,01; 0,00); p=0,5652*	4/471 (0,8%) 0,24 (0,03; 2,16); p=0,2040* -0,01 (-0,02; 0,00); p=0,1711*
Zmiana ≥ 60 ms	5/486* (1,0%)	5/488 (1,0%) 1,00 (0,29; 3,45); p=0,9948* 0,00 (-0,01; 0,01); p=0,9948*	6/471 (1,3%) 0,81 (0,25; 2,63); p=0,7227* 0,00 (-0,02; 0,01); p=0,7226*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Odsetki chorych z nieprawidłowym wynikiem QTc (≥ 450 ms) były niskie (około 12-14% według formuły Bazetta oraz 5,7-7,4% według formuły Friedricia) i nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia określonego wzrostu odstępu QTc, bez względu na użytą formułę do korekty odstępu QT.

W drugim badaniu, *Sharafkhaneh 2012*, przedstawiono z kolei zmiany od wartości wyjściowej w średnich wartościach częstości uderzeń serca oraz zmian odstępu QT (nieskorygowany oraz skorygowany według formuł Bazetta oraz Friedricia) – uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Zmiany wartości parametrów EKG; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP, badanie *Sharafkhaneh 2012*.

Parametr	BUD/FM pMDI		FM DPI		MD (95% CI)*
	N	Średnia zmiana (SD*)	N	Średnia zmiana (SD*)	
Częstość uderzeń serca [uderzenia/min]	345	-0,33 (16,35)	333	-0,23 (15,69)	-0,10 (-2,51; 2,31) p = 0,9352
QT [ms]	344	2,26 (38,21)	333	2,83 (36,86)	-0,57 (-6,22; 5,08) p = 0,8434
QTc, formuła Bazett'a [ms]	344	1,86 (33,20)	333	2,67 (31,93)	-0,81 (-5,72; 4,10) p = 0,7463
QTc, formuła Friedricia [ms]	344	2,17 (28,93)	333	2,74 (27,92)	-0,57 (-4,85; 3,71) p = 0,7942

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno częstość uderzeń serca, jak i wartości odstępu QT nie ulegały dużym zmianom w trakcie badania, a różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

8.5.9.3 Pozostałe parametry laboratoryjne i oznaki życiowe

W badaniu *SHINE* zaznaczono ogólnie, że klinicznie istotne zmiany w oznakach życiowych chorych, wynikach badania fizykalnego lub badania EKG występowały rzadko, i nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic między analizowanymi grupami. Podobnie, w próbie *RISE* stwierdzono brak klinicznie istotnych różnic między grupami w ocenianych oznakach życiowych lub wynikach badania fizykalnego.

W badaniu *Sharafkhaneh 2012* przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie zmian w tętnie, skurczowym ciśnieniu krwi oraz rozkurczowym ciśnieniu krwi po 12 miesiącach leczenia – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Zmiany wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie *Sharafkhaneh 2012*.

Parametr	BUD/FM pMDI		FM DPI		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Tętno (uderzenia/minutę)	364	-0,84 (15,45)	362	1,02 (15,22)	-1,86 (-4,09; 0,37) p = 0,1023
SBP (mmHg)	364	-1,07 (21,56)	363	-2,09 (21,34)	1,02 (-2,10; 4,14) p = 0,5215
DBP (mmHg)	364	0,66 (13,55)	363	0,31 (13,34)	0,35 (-1,60; 2,30) p = 0,7256

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Ogółem, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie częstości skurczu serca, jak również w zmianach w skurczowym oraz rozkurczowym ciśnieniu krwi, a obserwowane wartości zmian od wartości wyjściowej w opisywanych parametrach były niewielkie i nieistotne klinicznie.

Autorzy przedstawili również informacje odnośnie odsetka chorych z określoną zmianą danych parametrów życiowych w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Odsetek chorych z określonymi zmianami wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie *Sharafkhaneh 2012*.

Parametr	BUD/FM pMDI		FM DPI		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		

Parametr	BUD/FM pMDI		FM DPI		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Tętno						
zmiana o ≥ 20 uderzeń/min	391	60 (15,3%)	389	55 (14,1%)	1,09 (0,77; 1,52) p = 0,6348	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6346
wartość ≥ 100 uderzeń/min	391	23 (5,9%)	389	29 (7,5%)	0,79 (0,46; 1,34) p = 0,3800	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3785
jedno lub drugie	391	68 (17,4%)	389	69 (17,7%)	0,98 (0,72; 1,33) p = 0,8988	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8988
SBP						
zmiana o ≥ 30 mmHg	391	57 (14,6%)	390	40 (10,3%)	1,42 (0,97; 2,08) p = 0,0691	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0665
wartość ≥ 160 mmHg	391	26 (6,6%)	390	13 (3,3%)	1,99 (1,04; 3,82) p = 0,0376	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 369) p = 0,0328
jedno lub drugie	391	65 (16,6%)	390	44 (11,3%)	1,47 (1,03; 2,10) p = 0,0328	0,05 (0,00; 0,10) NNH = 19 (10; 202) p = 0,0307
DBP						
zmiana o ≥ 15 mmHg	391	73 (18,7%)	390	64 (16,4%)	1,14 (0,84; 1,54) p = 0,4069	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4062
wartość ≥ 100 mmHg	391	11 (2,8%)	390	7 (1,8%)	1,57 (0,61; 4,00) p = 0,3473	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3425
jedno lub drugie	391	75 (19,2%)	390	65 (16,7%)	1,15 (0,85; 1,56) p = 0,3602	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3593

W większości ocenianych kryteriów zmian poszczególnych parametrów, nie wykazano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Odnotowano istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia SBP 160 mmHg lub więcej w przypadku zastosowania BUD/F pMDI w porównaniu do FM DPI: RR = 1,99 (95% CI: 1,04; 3,82), p = 0,0376, NNH = 31 (95% CI: 16; 369), a także wystąpienia tego zdarzenia lub zmiany w SBP o 30 mmHg lub większej: RR = 1,47 (95% CI: 1,03; 2,10), p = 0,0328, NNH = 19 (95% CI: 10; 202).

W badaniu SUN przedstawiono informacje o pomiarze gęstości mineralnej kości (BMD), który wykonano w okolicy kręgosłupa lędźwiowego oraz bioder, a także dane odnośnie zmian badań okulistycznych: ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) oraz przezroczystości soczewki (LOS, z ang. *lenticular opacity score*). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Odsetek chorych z określonymi zmianami wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie *Sharafkhaneh 2012*.

Parametr	BUD/FM pMDI		FM DPI		PBO		MD (95% CI)*	
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	BUD/FM pMDI vs FM DPI	BUD/FM pMDI vs PBO
BMD (kręgosłup lędźwiowy)	83	-0,01 (0,04)	79	0,00 (0,04)	66	0,01 (0,04)	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1117	-0,02 (-0,03; -0,01) p = 0,0024
BMD (biodra)	84	-0,01 (0,02)	76	0,00 (0,02)	65	-0,01 (0,02)	-0,01 (-0,016; -0,004) p = 0,0016	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
IOP	122	0,60 (4,00)	118	0,70 (3,00)	116	0,60 (3,10)	-0,10 (-0,99; 0,79) p = 0,8262	0,00 (-0,91; 0,91) p = 1,0000
LOS	119	0,20 (0,50)	116	0,10 (0,40)	112	0,10 (0,50)	0,10 (-0,02; 0,22) p = 0,0901	0,10 (-0,03; 0,23) p = 0,1287

Zmiany w gęstości mineralnej kości były niewielkie w analizowanym badaniu, jednak wykazano znamienne statystyczne różnice w pomiarze w okolicy kręgosłupa lędźwiowego w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do placebo: MD = -0,02 (95% CI: -0,03; -0,01), p = 0,0024. Według obliczeń autorów publikacji, istotne różnice występowały również w porównaniu z FM DPI (p < 0,05). Obserwowano również istotne zmniejszenie gęstości mineralnej kości przy pomiarze w okolicy biodra w porównaniu do FM DPI: MD = -0,01 (95%CI: -0,016; -0,004), p = 0,0016. W przypadku oceny parametrów optycznych, nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic między ocenianymi grupami.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na to, że produkt leczniczy Symbicort zawiera zarówno budezonid i formoterol, po jego zastosowaniu możliwe jest wystąpienie tego samego rodzaju działań niepożądanych, jakie były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu. Jednoczesne podanie tych dwóch substancji nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane typowe dla agonistów receptorów β_2 adrenergicznych, takie jak drżenie i kołatanie serca. Są one łagodne i zwykle ustępują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	Zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła; zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wyprysk, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rzadko	Hipokaliemia
	bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	Agresja, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu
	bardzo rzadko	Depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	często	Bóle głowy, drżenia mięśni
	niezbyt często	Zawroty głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
	niezbyt często	Nieostre widzenie
	bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
Zaburzenia serca	często	Kołatanie serca
	niezbyt często	Tachykardia
	rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	bardzo rzadko	Dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	bardzo rzadko	Zmiany ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka
	rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	Kurcze mięśni

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania BUD/FM pMDI w terapii pacjentów chorych na POChP lub astmę, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort oraz substancji czynnych budezonid i formoterol.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) nie odnaleziono informacji na temat zdarzeń niepożądanych dla substancji czynnych i nazwy handlowej leku.

W *European database of suspected adverse drug reaction reports*, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 25 003 zdarzeń niepożądanych dla substancji budezonidu i formoterolu, raportowanych u 8 103 pacjentów (dane do czerwca 2018 r.), najczęściej następujących kategorii: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, badania diagnostyczne, zaburzenia serca, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (*EudraVigilance 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 23563 chorych leczonych budezonidem i formoterolem, które dotyczyły najczęściej następujących kategorii: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

(n = 11124), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 8595), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 8227), zaburzenia układu nerwowego (n = 4283) (WHO-UMC 2018).

Na stronach FDA nie odnaleziono dane dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Data ostatniego wyszukiwania: do 27 czerwca 2018 roku.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających BUD/FM pMDI stosowany w terapii chorych na POChP lub astmę, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę (BUD/FM pMDI OR Symbicort OR budesonide/formoterol pMDI OR BUD/FM pressurized metered-dose inhaler OR budesonide/formoterol in Pressurized Metered-Dose Inhaler), uzyskano 13 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 0 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników, badanie w których uczestniczą chorzy z POChP lub astmą oraz zdrowi wolontariusze; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02850484	A Single-Dose, Randomized, Open-Label, 2-Treatment, 3-Period, 3-Sequence, 3-Way Crossover, Partial Replicate, Oral Bioequivalence Pivotal Study of SYN010 HFA Inhaler and Symbicort® 160/4.5 in Healthy Volunteers With Charcoal Block	Metodyka: eksperymentalne badanie I fazy, 3-ramienne bez zaślepienia Cel: ocena farmakokinetyki i oznak życiowych u dorosłych, zdrowych wolontariuszy stosujących Symbicort vs SYN010 HFA Inhaler.	Rozpoczęcie: marzec 2016 Zakończenie: maj 2016 Liczba uczestników: 99 Sponsor: Intech Biopharm Ltd. Rekrutacja zakończona.
NCT02934607	A Randomised, Open-Label, Single-Dose, Single-Centre, Crossover Study in Healthy Subjects to Assess the Relative Bioavailability of Symbicort pMDI 160/4.5µg Administered With a Spacer (With and Without Charcoal) and Symbicort pMDI 160/4.5µg Administered Without a Spacer (With and Without Charcoal)	Metodyka: eksperymentalne badanie I fazy, 2-ramienne bez zaślepienia Cel: ocena ilości leku BUD/FM pMDI z przekładką (z ang. <i>spacer device</i>) i bez, docierającego do organizmu	Rozpoczęcie: listopad 2016 Zakończenie: marzec 2017 Liczba uczestników: 135 Sponsor: AstraZeneca Rekrutacja zakończona.

12 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne: *Nannini 2013* i *Nannini 2013a*. Pierwszy przedstawiał porównanie skojarzenia kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B₂-adrenergicznego z placebo, a drugi z wzięwymi kortykosteroidami wchodzącymi w skład tego skojarzenia. Wyniki opracowań wskazują, że produkt Symbicort pMDI w porównaniu zarówno do placebo, jak i budezonidu charakteryzuje się m.in. istotną poprawą jakości życia wg SGRQ, znamiennej redukcją zużycia leków ratunkowych, istotną poprawą FEV1 przed podaniem dawki, jak i godzinę od jej podania czy znamienym polepszeniem porannego i wieczornego PEF. W przeglądach wskazano na istotnie większe ryzyko wystąpienia AEs ogółem, kandydozy jamy ustnej i chrypki względem placebo oraz zapalenia błony śluzowej nosa i gardła wobec budezonidu. Nie odnaleziono przeglądów porównujących skojarzenie budezonidu i formoterolu podwanych za pomocą inhalatora pMDI z tym samym skojarzeniem zawartym w inhalatorze DPI. Odnalezione opracowania potwierdziły poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

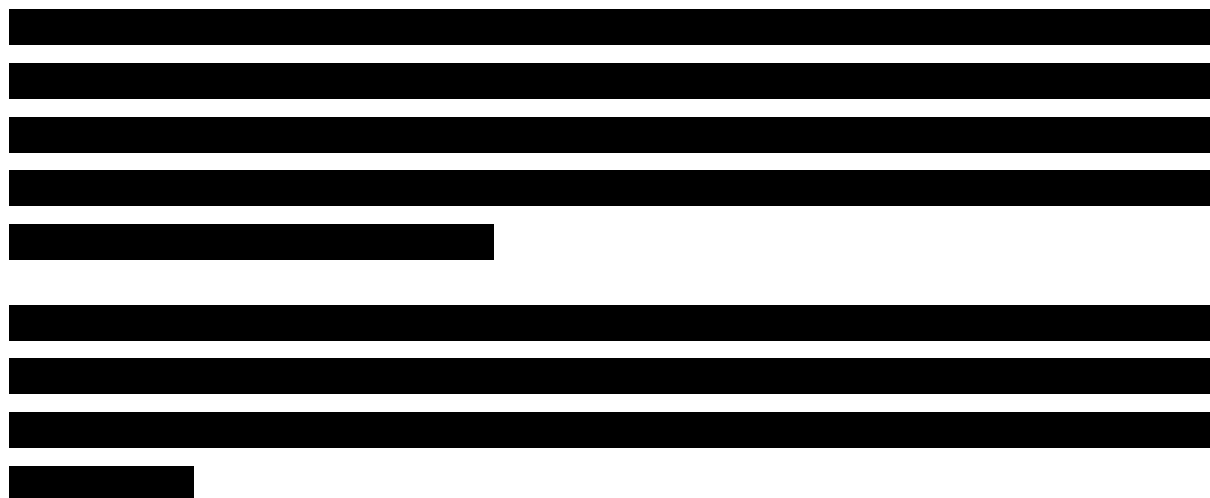
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną leku Symbicort pMDI (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID) z BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Obydwa leki zawierają te same substancje czynne (budezonid i formoterol), ale różnią się postacią podawanego leku – produkt Symbicort to aerozol inhalacyjny, zawiesina, która podawana jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*), natomiast komparator to proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*). W związku z tym, że oceniane preparaty różnią się tylko formulacją podawanej substancji oczekuje się ich podobnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Wytyczne EMA podkreślają, że w przypadku oceny leków wzięwanych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (EMA 2009).

Nie odnaleziono publikacji przedstawiających porównawczą ocenę biodostępności preparatu Symbicort w populacji docelowej z POChP, w analizie klinicznej kryteria rozszerzono więc o populację zdrowych dorosłych ochotników, w której odnaleziono dwa badania RCT typu *single-dose*.

W związku z brakiem badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych (POChP), rozszerzono analizę do populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym – odnaleziono dwa badania RCT porównujące Symbicort z Symbicort Turbuhaler w zalecanym dawkowaniu u chorych na astmę w wieku ≥ 12 lat. Natomiast w docelowej populacji chorych na POChP odnaleziono 5 badań RCT oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku Symbicort w porównaniu do monoterapii formoterolem DPI (FM DPI 4,5 μg \times 2 inh. BID), monoterapii budezonidem pMDI (BUD pMDI 160 μg \times 2 inh. BID) lub skojarzeniem tych dwóch leków, ale podawanych w oddzielnych inhalatorach (BUD pMDI + FM DPI), a także wobec placebo.

Porównawcza ocena biodostępności (farmakokinetyki)

Badania farmakokinetyczne prowadzone wśród zdrowych osób wskazywały na brak różnic w biodostępności budezonidu oraz formoterolu administrowanych w postaci aerozolu, przy pomocy inhalatora typu pMDI, oraz tymi samymi lekami administrowanych przy pomocy inhalatora proszkowego DPI.



Profil bezpieczeństwa oceniony w badaniach farmakokinetycznych był dobry i nie stwierdzono znamienych statystycznie i klinicznie istotnych różnic między rozpatrywanymi interwencjami, z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi charakterystycznymi dla glikokortykosteroidów oraz długodziałających agonistów receptorów β 2-adrenergicznych.

Równoważność terapeutyczna – astma (poszerzona ocena)

Włączono 2 próby RCT porównujące produkt Symbicort pMDI (BUD/FM pMDI) z produktem Symbicort Turbuhaler DPI (BUD/FM DPI), obydwu w dawce 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID, u chorych na astmę oskrzelową w wieku ≥ 12 lat – badania *Morice 2007* i *Morice 2008*. Były to dobrej jakości duże, wieloośrodkowe próby kliniczne prowadzone w schemacie grup równoległych. Badania różniły się okresem obserwacji (odpowiednio 3 i 12 miesięcy). W badaniu *Morice 2007* przez cały okres utrzymywano podwójne zaślepienie, przy pomocy podwójnego maskowania stosowanych interwencji (*double-blind, double-dummy*). Natomiast w *Morice 2008* pacjenci mieli informacje o otrzymywanej interwencji, a zaślepienie utrzymywano jedynie wobec badaczy. AstraZeneca była sponsorem obydwu z nich.

Skuteczność kliniczna BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI

W populacji pacjentów z astmą (poszerzona ocena) budezonid/formoterol pMDI w porównaniu do tego samego skojarzenia leków podawanego z użyciem inhalatora DPI charakteryzował się:

- równoważnością terapeutyczną obu inhalatorów ocenioną na podstawie poprawy porannego PEF, zarówno dla populacji ITT: MD = -2,8 l/min (95% CI: -10,4; 4,9), p = 0,48, jak i PP: MD = -4,9 l/min. (95% CI: -12,8; 3,0) l/min, p = 0,22 (95% CI mieścił się w założonym zakresie; próba *Morice 2007*);
- podobnym wpływem na wzrost FEV₁ w okresie 12 tygodni (*Morice 2007*) oraz w ocenie długookresowej po 52 tygodniach (*Morice 2008*), gdzie zmiana FEV₁ wyniosła 0,271 l (pMDI) vs 0,290 l (DPI), p = 0,58;
- brakiem istotnych różnic w okresie 12 tygodni w ocenie poprawy wieczornego PEF (24,3 vs 25,1 l/min), zmniejszenia zużycia leków ratunkowych (-0,94 vs -0,92 inh./24 h), zwiększenia odsetka dni bez użycia leków ratunkowych (30,8% vs 31,1%), zmniejszenia punktacji oceniającej objawy astmy (-0,70 vs -0,84), zmniejszenia odsetka nocy z przebudzeniami (-16,5% vs -15,5%) i poprawy jakości życia wyrażonej jako zmiana punktacji skali AQLQ (0,65 vs 0,76) oraz zbliżonymi wartościami odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą w jakości życia AQLQ (52% vs 56%), przy czym stwierdzono niewielkie, ale istotne różnice w tym okresie obserwacji w zwiększeniu odsetka dni bez objawów choroby (28,0% vs 34,2%) oraz dni z kontrolą astmy (26,5% vs 33,1%) (dla obu p < 0,05; *Morice 2007*);

- brakiem znamienych różnic w obserwacji długookresowej (52 tygodnie) w czasie do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy oraz w częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta ($p = 0,14$), a także brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy ($RR = 0,84$ [95% CI: 0,55; 1,30]), konieczności zastosowania doustnych steroidów ($RR = 0,94$ [95% CI: 0,56; 1,58]), hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym ($RR = 0,51$ [95% CI: 0,13; 2,02]), a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie ($RR = 0,62$ [95% CI: 0,26; 1,48]) (*Morice 2008*).

Bezpieczeństwo BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI

W badaniach *Morice 2007* i *Morice 2007* nie odnotowano istotnych różnic w odsetkach chorych z ≥ 1 AEs, jak również odsetkach chorych z AEs związanych z ICS i β_2 -mimetykami, odsetkach chorych z ciężkimi AEs (SAEs) oraz związanych z parametrami laboratoryjnymi i oznakami życiowymi. W żadnym badaniu nie wystąpiły zgony. Z powodu AEs badanie przerwało około 3 razy więcej chorych leczonych BUD/FM pMDI niż leczonych BUD/FM DPI: **RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20); p = 0,0203; NNH = 42 (95% CI: 24; 167)**. Należy zaznaczyć, że były to przypadki rzadkie (3-5%), ocena dotyczyła jednostki chorobowej o innej specyfice tolerancji na leki wziewne, a porównywalne bezpieczeństwo wykazano w docelowej populacji chorych na POChP. Najczęściej występującymi AEs były zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy, które odnotowano u 8%-16% chorych (*Morice 2008*), między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

POChP – populacja docelowa

Włączono 5 prób RCT oceniających produkt Symbicort (BUD/FM pMDI) w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje. 4 badania były dobrymi jakościowo, poprawnie zaprojektowanymi, dużymi, międzynarodowymi wieloośrodkowymi próbami klinicznymi prowadzonymi w schemacie grup równoległych, z zachowaniem podwójnego zaślepienia i podwójnym maskowaniem stosowanej interwencji (*double-blind, double-dummy*): *SHINE* (*Tashkin 2008*, NCT00206154), *SUN* (*Rennard 2009*, NCT00206167), *Celli 2011* (dodatkowa analiza do *SUN* i *SHINE*), *Sharafkhaneh 2012* (NCT00419744, D589CC00003), *RISE* (*Ferguson 2017*, NCT02157935). Piąta włączona próba – *Lindberg 2007* (D5899C00748) – była badaniem typu *single-dose* prowadzonym w układzie grup naprzemiennych (*crossover*), w którym Symbicort porównywano z placebo. W badaniach z grupami równoległymi Symbicort porównywano z:

- BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID) + FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID), skojarzenie leków podawanych w dwóch oddzielnych inhalatorach – grupa obecna tylko w badaniu *SHINE*,
- BUD pMDI (160 µg × 2 inh. BID) – grupa obecna tylko w badaniu *SHINE*,
- FM DPI (4,5 µg × 2 inh. BID) – grupa obecna we wszystkich badaniach,
- Placebo – grupa obecna w badaniach *SHINE* i *SUN*.

Włączono również badanie *Celli 2011* będące analizą *post-hoc* do badań *SHINE* i *SUN*, w której oceniano dodatkowe efekty spirometryczne. Wszystkie badania finansowane były przez firmę AstraZeneca.

Próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w docelowej populacji chorych na POChP potwierdziły podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Symbicort pMDI w porównaniu do skojarzenia budezonidu i formoterolu stosowanych w oddzielnych inhalatorach, a także jego wyższość na monoterapiami substancjami składowymi oraz placebo.

Skuteczność kliniczna

BUD/FM pMDI vs BUD pMDI + FM DPI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]: MD = 0,01 (95% CI: 0,02; 0,05), NS (wynik badania *SHINE*),
- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [l]: MD = 0,01 (95% CI: -0,02; 0,05), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: MD = 0,05 (95% CI: -0,05; 0,15), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: MD = 0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: MD = 0,07 (95% CI: -0,03; 0,16), NS (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: MD = 0,19 (95% CI: -0,05; 0,43), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: MD = 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12), NS, (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: MD = -2,26 p.p. (95% CI: -7,07; 2,55), NS (wynik badania *SHINE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: MD = - SD: 0,04 (95% CI: -0,43; 0,35), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = -0,49 p.p. (95% CI: -5,78; 4,80), NS (wynik badania *SHINE*)

- Całkowity wynik SGRQ: MD = 0,09 (95% CI: -1,98; 2,15), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej objawy: MD = -0,86 (95% CI: -3,84; 2,12), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej aktywność: MD = -0,87 (95% CI: -3,30; 1,56), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: MD = 1,02 (95% CI: -1,28; 3,32), NS (wynik badania *SHINE*).

BUD/FM pMDI vs BUD pMDI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]: **MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*),
- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [l]: **MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: **MD = -0,12 (95% CI: -0,22, -0,03), p < 0,05** (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: MD = -0,01 (95% CI: -0,10; 0,09), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: MD = -0,02 (95% CI: -0,11; 0,08), NS (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: MD = -0,14 (95% CI: -0,39; 0,10), NS (wynik badania *SHINE*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: MD = -0,08 (95% CI: -0,17; 0,01), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: MD = 3,48 p.p. (95% CI: -1,35; 8,31), NS (wynik badania *SHINE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: **MD = -0,76 (95% CI: -1,16; -0,36), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: MD = -0,49 p.p. (95% CI: -5,78; 4,80), NS (wynik badania *SHINE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: **MD = 10,09 p.p. (95% CI: 4,75; 15,43), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*),
- Całkowity wynik SGRQ: **MD = -2,42 (95% CI: -4,52; -0,31), p < 0,05** (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej objawy: **MD = -3,14 (95% CI: -6,18; -0,11), p < 0,05** (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej aktywność: **MD = -3,43 (95% CI: -5,89; -0,97), p < 0,01** (wynik badania *SHINE*),
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: MD = -1,72 (95% CI: -4,05; 0,61), NS (wynik badania *SHINE*).

BUD/FM pMDI vs FM DPI:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]: **MD = 0,030 (95% CI: 0,029; 0,031), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE*, *Sharafkhaneh 2012*, *RISE*),

- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: **MD = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,07), p = 0,039** (wynik badania *SHINE*),
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,13), p = 0,0006** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), p = 0,0085** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,15), p = 0,0002** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), p = 0,008** (wynik badania *SUN*),
- Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 7,81 (95% CI: 3,10; 12,52), p = 0,0011** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 6,85 (95% CI: 2,52; 11,19), p = 0,0019** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: **MD = -0,10 (95% CI: -0,11; -0,09), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: **MD = -0,01 (95% CI: -0,02; 0,00), p = 0,0032** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: **MD = 0,02 (95% CI: 0,01; 0,03), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: **MD = -0,10 (95% CI: -0,12; -0,08), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik oceny jakości snu [0–4]: **MD = -0,08 (95% CI: -0,09; -0,07), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: **MD = 3,39 (95% CI: 3,08; 3,70), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Odsetek nocy z przebudzeniami związanymi z POChP [%]: **MD = -0,028 (95% CI: -0,048; -0,009), p = 0,0048** (wynik badania *RISE*),
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: **MD = -0,44 (95% CI: -0,99; 0,11), p = 0,1138** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: **MD = 3,57 (95% CI: -1,56; 8,70), p = 0,1730** (wynik metaanalizy badań *SHINE, Sharafkhaneh 2012*),
- Całkowity wynik SGRQ: **MD = -1,31 (95% CI: -1,47; -1,14), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
- Odsetek chorych z poprawą/pogorszeniem jakości życia na podstawie SGRQ (wynik badania *RISE*):
- Poprawa: **RR = 1,19 (95% CI: 1,02; 1,39), p = 0,0237, NNT = 16 (95% CI: 9; 115)**,
- Brak zmian: **RR = 1,07 (95% CI: 0,90; 1,26), p = 0,4434**,
- Pogorszenie: **RR = 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91), p = 0,0022, NNT = 12 (95% CI: 8; 33)**,
- Wynik domeny oceniającej objawy: **MD = -2,71 (95% CI: -2,93; -2,48), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),

- Wynik domeny oceniającej aktywność: **MD = -1,20 (95% CI: -1,39; -1,01), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: **MD = -1,10 (95% CI: -1,30; -0,91), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012*),
- Liczba chorych z ≥ 1 zaostrzeniem POChP, n (%): **RR = 0,93 (95% CI: 0,79; 1,08), p = 0,3405** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*),
- Liczba zaostrzeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji) na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,73 (95% CI: 0,66; 0,81), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*),
- Liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,652 (95% CI: 0,533; 0,797), p < 0,001** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*),
- Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji na pacjento-rok leczenia: **RR = 0,732 (95% CI: 0,522; 1,026); p = 0,070** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*)

BUD/FM pMDI vs PBO:

- Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [I]: **MD = 0,08 (95% CI: 0,04; 0,11), p \leq 0,001** (wynik badania *SHINE*)
- Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [I]: **MD = 0,17 (95% CI: 0,14; 0,20), p < 0,001** (wynik badania *SHINE*)
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,17 (95% CI: 0,12; 0,22), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
- Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,26), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [I]: **MD = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,18), p < 0,0001** (wynik badania *SUN*)
- Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [I]: **MD = 0,14 (95% CI: 0,07; 0,21), p = 0,0001** (wynik badania *SUN*)
- Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 18,85 (95% CI: 15,41; 22,29), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]: **MD = 15,74 (95% CI: 12,25; 19,23), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik oceny nasilenia duszności [0–4] skali BCSS: **MD = -0,19 (95% CI: -0,25; -0,13), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4] skali BCSS: **MD = -0,12 (95% CI: -0,19; -0,06), p = 0,0002** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik oceny nasilenia plwociny [0–4] skali BCSS: **MD = -0,08 (95% CI: -0,14; -0,02), p = 0,0127** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Całkowity wynik skali BCSS [0–12]: **MD = -0,42 (95% CI: -0,58; -0,25), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)

- Wynik oceny jakości snu [0–4]: **MD = -0,16 (95% CI: -0,22; -0,10), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]: **MD = 6,98 (95% CI: 3,86; 10,10), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]: **MD = -1,04 (95% CI: -1,30; -0,79), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]: **MD = 9,10 p.p. (95% CI: 3,84; 14,36), p ≤ 0,001** (wynik badania *SHINE*)
- Całkowity wynik SGRQ: **MD = -2,70 (95% CI: -4,04; -1,36), p = 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej objawy: **MD = -5,26 (95% CI: -7,22; -3,31), p < 0,0001** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej aktywność: **MD = -2,27 (95% CI: -3,83; -0,70), p = 0,0045** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*)
- Wynik domeny oceniającej wpływ na życie: **MD = -2,10 (95% CI: -3,64; -0,55), p = 0,0078** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*).

Podsumowanie wyników badania *Lindberg 2007*

W badaniu *Lindberg 2007* oceniano BUD/FM pMDI vs PBO po podaniu pojedynczej dawki (*single-dose study*) w schemacie naprzemianległym (*crossover*), a obserwacja dla każdego z leków wynosiła 1 dzień.

W badaniu tym:

- BUD/FM pMDI vs PBO istotnie bardziej poprawiał FEV1 mierzone zarówno w 5 minucie po podaniu leku (pierwszorzędowy punkt końcowy), w 3 minucie jak i 180 minut po podaniu leku; **p < 0,0001**;
- maksymalna zmiana FEV1 po podaniu leku i średnia zmiana FEV1 w czasie 180 minut po podaniu leku była istotnie statystycznie większa w grupie BUD/FM pMDI vs PBO; **p < 0,0001**;
- odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej procentowej zmianie IC po podaniu leku w grupach BUD/FM pMDI vs PBO: 114% vs 103%; **p < 0,0001** oraz maksymalnej zmianie IC po podaniu leku w grupach BUD/FM pMDI vs PBO: 128% vs 113%; **p < 0,0001**.

W tej próbie przeprowadzono również ocenę postrzegania początku działania leku za pomocą kwestionariusza POE (z ang. *Perceptions of the Onset of Effect*) wypełnianego samodzielnie przez pacjentów, która wykazała istotne statystycznie różnice w ocenie działania leku na korzyść BUD/FM pMDI vs PBO (84% vs 61% chorych odpowiedziało, że lek działa; **p < 0,001**) oraz w ocenie mediany czasu do wystąpienia początku działania leku (5 min vs 20 min; **MD = -10 (95% CI: -75,0; -3,5); p < 0,001**).

Ocena bezpieczeństwa w próbie *Lindberg 2007* przedstawiona została ogółem dla wszystkich chorych, bez wyróżniania wyników dla poszczególnych leków – nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich (*serious*) AEs; leczenie było dobrze tolerowane, a zaobserwowane AEs (24 zdarzenia) były zgodne z oczekiwanymi, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żadne nie było związane ze stosowanym leczeniem.

Podsumowanie wyników z publikacji *Celli 2011*

W publikacji *Celli 2011* opisano wyniki dodatkowej analizy do badań *SUN* i *SHINE*. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy nie prowadzili oszacowania statystycznego, jedynie statystykę opisową. W przypadku niektórych punktów końcowych autorzy publikacji przedstawiali wyniki również w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na ciężkość choroby. Istotnie statystycznie różnice uzyskano dla:

- populacji ogólnej badań *SUN* i *SHINE*:
 - w ocenie czasu do początku działania leku w momencie randomizacji w badaniu *SHINE* mediana przewidywanego czasu do początku działania leku istotnie statystycznie krótsza wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI vs BUD pMDI oraz BUD/FM pMDI vs PBO (**$p < 0,001$**), natomiast w próbie *SUN* istotne statystycznie różnice odnotowano BUD/FM pMDI vs PBO (**$p < 0,001$**);
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę FEV1 o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 30 minut lub 60 minut po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność FEV1) wśród pacjentów przyjmujących BUD/FM pMDI vs PBO: 66,7% vs 1,85%, **RR = 3,60 (95% CI: 2,70; 4,81); NNT=3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** ;
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę IC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w ciągu 1 godziny po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność IC) dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 54,8% vs 28,0%, **RR = 1,96 (95% CI: 1,52; 2,52); NNT = 4 (95% CI: 3; 6); $p < 0,0001$** ;
 - w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę FVC o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości przed podaniem dawki leku w godzinę po podaniu leku w dniu randomizacji (odwracalność FVC) dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 58,6% vs 15,5%; **RR = 3,80 (95% CI: 2,76; 5,23); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$** .
- chorych z umiarkowaną POChP:

- w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI: 72,3% vs 43,1%; **RR = 1,68 (95% CI: 1,17; 2,41); NNT = 4 (95% CI: 3; 10); p = 0,0050** oraz BUD/FM pMDI vs PBO: 72,3% vs 26,3%; **RR = 2,75 (95% CI: 1,72; 4,39); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); p < 0,0001;**
- w ocenie odsetka pacjentów uzyskujących zdefiniowaną odwracalność FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI, 77,6% vs 54,9%, **RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89); NNT = 5 (95% CI: 3; 22); p = 0,0199** oraz BUD/FM pMDI vs PBO: 77,6% vs 22,8%; **RR = 3,40 (95% CI: 2,06; 5,61); NNT = 2 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001;**
- chorych z ciężką POChP:
 - w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 60,9% vs 13,9%; **RR = 4,37 (95% CI: 2,74; 6,96); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001;**
 - w odwracalności IC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 55,2% vs 26,1%; **RR = 2,11 (95% CI: 1,47; 3,03); NNT = 4 (95% CI: 3; 7); p < 0,0001;**
 - w odwracalności FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 57,3% vs 15,9%; **RR = 3,61 (95% CI: 2,34; 5,56); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); p < 0,0001;**
- chorych z bardzo ciężką POChP:
 - w odwracalności FEV1 dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 72,9% vs 20,8%; **RR = 3,50 (95% CI: 1,97; 6,20); NNT = 2 (95% CI: 2; 3); p < 0,0001;**
 - w odwracalności IC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 60,0% vs 31,1%; **RR = 1,93 (95% CI: 1,18; 3,15); NNT = 4 (95% CI: 3; 11); p = 0,0086;**
 - w odwracalności FVC dla porównania BUD/FM pMDI vs PBO: 45,9% vs 6,1%; **RR = 7,50 (95% CI: 2,42; 23,20); NNT = 3 (95% CI: 2; 4); p = 0,0005.**

W publikacji *Celli 2011* podano, że średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana IC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela była wyższa wśród chorych przyjmujących BUD/FM pMDI niż pacjentów z grup FM DPI lub PBO (odpowiednio 230 ml vs 180 ml vs 50 ml oraz 320 ml vs 250 ml vs 100 ml). Średnia zmiana FEV1 oraz IC utrzymywała się na zbliżonym poziomie w podgrupach chorych o różnej ciężkości choroby i była wyższa od odnotowywanej w analogicznych podgrupach otrzymujących FM DPI (odpowiednio w zakresie 340-210 ml vs 110-200 ml vs 20-90 ml dla FEV1 oraz 290-330 ml vs 110-290 ml vs 80-130 ml dla IC). W każdej z grup leczenia odnotowano zwiększenie średniej wartości FVC 1h po podaniu leku. Uzyskane zmiany były liczbowo większe w grupie BUD/FM pMDI niż w grupie FM DPI oraz placebo. U chorych leczonych BUD/FM pMDI największą poprawę obserwowano w podgrupie pacjentów z bardzo ciężką postacią POChP (średnia zmiana 450 ml), w populacji ogólnej zmiana ta wyniosła 400 ml, 350 ml w grupie FM DPI i 100 ml w placebo.

Bezpieczeństwo

BUD/FM pMDI vs komparatory:

Zdarzenia niepożądane ogółem we wszystkich schematach leczenia (z wyjątkiem PBO) występowały z podobną częstością.

Profil raportowanych AEs w ocenianych próbach był zgodny z oczekiwanym na podstawie profilu bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów i β 2-mimetyków. Spośród nich, jak i w wyodrębnionej grupie TRAEs, istotne różnice odnotowano wyłącznie w porównaniu BUD/FM pMDI vs FM DPI, co prawdopodobnie wynika z faktu, że większość zdarzeń związanych z leczeniem w ocenianych badaniach dotyczyła tych związanych z glikokortykosteroidami, które nie były obecne we wspomnianych grupach kontrolnych. Były to (BUD/FM pMDI vs FM DPI):

- zaostrenie POChP: **RR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,92)**, **p = 0,0041**, **NNT = 29 (95% CI: 17; 89)** (wynik metaanalizy badań *SUN, Sharafkhaneh 2012; RISE*);
- skurcze mięśni: **RR = 4,01 (95% CI: 1,35; 11,90)**, **p = 0,0124**, **NNH = 42 (95% CI: 24; 147)** (*SUN*);
- chrypka: **RR = 16,03 (95% CI: 2,13; 120,43)**, **p = 0,0070**, **NNH = 33 (95% CI: 22; 70)** (wynik badania *SUN*);
- nadciśnienie tętnicze: **RR = 2,31 (95% CI: 1,07; 4,98)**; **p = 0,0327**, **NNH = 35 (95% CI: 18; 296)** (*Sharafkhaneh 2012*).

Zarówno SAEs ogółem, jak i poszczególne SAEs oraz zgony występowały z niewielką częstością w analizowanych grupach, bez różnic istotnych statystycznie.

Ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs było istotnie mniejsze w grupie BUD/FM pMDI w porównaniu do FM DPI: **RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90)**; **p = 0,0039**, **NNT = 39 (95% CI: 24; 118)** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012, RISE*), głównie z powodu zaostreń POChP. Porównania z pozostałymi grupami nie wykazały istotnych różnic.

Odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia AEs związanych z zakażeniem dróg oddechowych innym niż zapalenie płuc po zastosowaniu BUD/FM pMDI w porównaniu do PBO: **RR = 1,53 (95% CI: 1,04; 2,25)**, **p = 0,0297** (wynik metaanalizy badań *SHINE, SUN*).

Kardiologiczne AEs występowały stosunkowo rzadko, odnotowano istotną różnicę ich częstości dla porównania BUD/FM pMDI vs FM DPI: **RR = 1,77 (95% CI: 1,14; 2,75)**, **p = 0,0114**; **NNH = 19 (95% CI: 11; 77)** (wynik badania *Sharafkhaneh 2012*).

W porównaniu z FM DPI, różnice dotyczące zmniejszenia stężenia kortyzolu w moczu w grupie BUD/FM pMDI były istotne statystycznie ($p \leq 0,001$), podobnie jak różnice wobec placebo ($p \leq 0,023$) (wynik badania *SUN*). Odnotowano istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia SBP ≥ 160 mmHg w przypadku zastosowania BUD/F pMDI w porównaniu do FM DPI: **RR = 1,99 (95% CI: 1,04; 3,82), p = 0,0376, NNH = 31 (95% CI: 16; 369)**, a także wystąpienia tego zdarzenia lub zmiany w SBP o ≥ 30 mmHg: **RR = 1,47 (95% CI: 1,03; 2,10), p = 0,0328, NNH = 19 (95% CI: 10; 202)** (*Sharafkhaneh 2012*).

13 Dyskusja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się stałymi objawami ze strony układu oddechowego oraz przewlekłym upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, nazywanym obturacją. W jej leczeniu wyróżnia się wiele opcji terapeutycznych, w tym preparatów wziewnych, których skuteczność stosowania zależy w dużej mierze od prawidłowości stosowanej techniki inhalacyjnej, na co mają wpływ różnice w wykonaniu poszczególnych inhalatorów, jak i czynniki osobnicze. Wśród inhalatorów można wyróżnić inhalatory suchego proszku (DPI), w których ilość leku ostatecznie przedostająca się do płuc zależy od siły wdechu pacjenta oraz inhalatory ciśnieniowe z odmierzoną dawką (pMDI), w których największe znaczenie ma właściwa koordynacja wdechu z momentem uwolnienia leku. Ponieważ duża część pacjentów z POChP charakteryzuje się zaawansowaną postacią kliniczną choroby, a co za tym idzie obniżoną sprawnością oddechową, stosowanie przez nich inhalatorów DPI jest znacznie utrudnione (*Laube 2011*). Skojarzenie budesonidu z formoterolem, czyli praktyka powszechnie stosowana o udowodnionej efektywności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jest obecnie objęta refundacją wyłącznie w formie inhalatora DPI. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, które wskazują, że największą korzyść ze stosowania produktu leczniczego Symbicort (inhalator pMDI) mogą odnieść pacjenci z zaawansowanym upośledzeniem czynności płuc i ograniczoną siłą wdechu, brak jego dostępności w ramach finansowania ze środków publicznych stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów z POChP w Polsce.

Celem niniejszego raportu jest analiza biodostępności (farmakokinetyki), równoważności terapeutycznej oraz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Symbicort (budesonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI) w związku z oceną zasadności jego finansowania w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), ze szczególnym uwzględnieniem jego porównania z preparatami zawierającymi skojarzenie budesonidu i formoterolu w postaci suchego proszku do inhalacji w jednym inhalatorze (DPI) (komparator obecnie objęty refundacją, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej). Dodatkowo w ramach poszerzonej oceny biodostępności jako komparatory wybrano podanie obu wspomnianych leków w oddzielnych inhalatorach, a w poszerzonej ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wśród chorych na POChP także formoterol i budesonid podawane za pomocą oddzielnych inhalatorów w monoterapii lub w skojarzeniu, w dawkach odpowiadających dawce zawartej w produkcie leczniczym Symbicort oraz placebo. Wyników dla powyższych porównań poszukiwano w badaniach przeprowadzonych przede wszystkim w populacji pacjentów z POChP, ale w ramach poszerzonej oceny równoważności terapeu-

tycznej włączano również próby uwzględniające populację osób z innymi przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym (z badań tych przedstawiono jedynie porównanie skojarzenia budezonidu i formoterolu w postaci pMDI vs DPI), a w przypadku oceny biodostępności także badania wykonane w populacji zdrowych dorosłych ochotników. Warto zaznaczyć, że ten sposób oceny klinicznej oraz opisane poniżej punkty końcowe są zgodne z wymogami EMA dotyczącymi oceny leków stosowanych w POChP w ramach ich procesu rejestracyjnego w przypadku nowych formułacji powszechnie stosowanych leków wziewnych (EMA 2009, EMA 2012).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono pięć badań prowadzonych w populacji pacjentów z POChP (Lindberg 2007, SHINE, SUN, Sharafkhaneh 2012 i RISE), dwa wśród chorych na astmę (Morice 2007 i Morice 2008). Odnaleziono również dwa randomizowane badania typu crossover, oceniające farmakokinetykę budezonidu/formoterolu stosowanych w inhalatorze pMDI w porównaniu do skojarzenia tych leków w inhalatorze DPI albo w dwóch oddzielnych inhalatorach: [REDACTED]

[REDACTED] oraz badanie SD-039-0721 (przedstawione w publikacji Eklund 2008). Badania prowadzono w populacji dorosłych, zdrowych ochotników.

[REDACTED] Obserwowany profil farmakokinetyczny potwierdzono również w drugim opisywanym badaniu, gdzie leki uwalniane z pojedynczego inhalatora pMDI porównano z lekami uwalnianymi z dwóch osobnych inhalatorów (budezonid z pMDI oraz formoterol z DPI). W obu badaniach oceniono również bezpieczeństwo stosowanych terapii i w żadnym nie wykazano znamiennych różnic w profilu bezpieczeństwa obu typów inhalatorów – obserwowane zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko, miały łagodny do umiarkowanego charakter oraz najczęściej były typowe dla klasy stosowanych leków – ICS oraz LABA.

Do niniejszego raportu włączono 2 badania z randomizacją oceniające równoważność terapeutyczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Symbicort pMDI (*Morice 2007* i *Morice 2008*) w populacji osób z astmą – z prób przedstawiono jedynie jego porównanie z tym samym skojarzeniem ICS i LABA podawanym za pomocą inhalatora suchego proszku. W pierwszej analizowanej próbie wykazano równoważność terapeutyczną (*therapeutic equivalence*) tych interwencji, widoczną w podobnym wpływie na poprawę porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF). Oba inhalatory były także porównywalne pod względem zwiększania wieczornego PEF, zmniejszania zużycia leków ratunkowych, punktacji oceniającej objawy astmy i odsetka nocy z przebudzeniami, jak i poprawy jakości życia ocenianej na podstawie skali AQLQ. Również podobny odsetek pacjentów uzyskał klinicznie istotną poprawę jakości życia wg wspomnianej skali. Jedyne istotne różnice na korzyść skojarzenia budezonidu i formoterolu w postaci suchego proszku dotyczyły zwiększenia odsetka dni bez objawów choroby, jak i dni z kontrolą astmy – jednak autorzy publikacji zaznaczyli, że wynikają one najprawdopodobniej z przypadkowej zmienności, a brak różnic między inhalatorami w odsetku nocy bez przebudzeń, ocenie objawów astmy czy zużyciu leków ratunkowych wskazuje, że nie są klinicznie ważne.

W obu wspomnianych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między stosowanymi rodzajami inhalatorów także pod względem zwiększania natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej. Co więcej, rezultaty badania *Morice 2008* w obserwacji długookresowej wskazują na brak znamienych różnic między skojarzeniem budezonidu i formoterolu w występowaniu ciężkich zaostrzeń astmy, konieczności zastosowania doustnych steroidów, hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, a także obu tych ostatnich zdarzeń jednocześnie. W przypadku oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic między inhalatorem pMDI a DPI w większości obserwowanych AEs, w tym zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich, a także związanych z ICS i LABA. Nie stwierdzono zgonów chorych. Tylko odsetek przerw terapii z powodu AEs był około 3-krotnie większy podczas terapii produktem leczniczym Symbicort pMDI, choć przypadki takie były jednostkowe (należy równocześnie zwrócić uwagę, że ocena dotyczyła innej niż docelowa jednostki chorobowej, o innej specyfice w ocenie bezpieczeństwa, np. charakterystyczna jest nadwrażliwość dróg oddechowych). Najczęstszymi AEs były zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy.

W docelowej populacji chorych z POChP zidentyfikowano 5 badań klinicznych (*SUN*, *SHINE*, *RISE*, *Sharafkhaneh 2012* oraz *Lindberg 2007*) oraz próbę *Celli 2011* stanowiącą analizę *post-hoc* uwzględniającą łączne dane z badań *SHINE* i *SUN*. Wszystkie te badania uwzględniały grupę, w której stosowano budezonid i formoterol w jednym inhalatorze typu pMDI, jednak w żadnym z nich nie była obecna grupa

kontrolna, w której leki te uwalniane byłyby z jednego inhalatora typu DPI. Wnioskowanie prowadzono więc w ramach poszerzonej oceny i najbardziej zbliżone porównanie do zakładanego przedstawiono w badaniu *SHINE*, gdzie w jednej z grup kontrolnych chorzy otrzymywali budesonid oraz formoterol, jednak podawane z osobnych inhalatorów (z pMDI w przypadku budesonidu oraz z DPI w przypadku formoterolu – również obecnie refundowane alternatywne opcje terapeutyczne). W takim porównaniu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w żadnym z punktów końcowych skuteczności które to porównanie uwzględniało, co świadczyło o podobnej skuteczności obu leków uwalnianych jednocześnie z inhalatora pMDI, co obu leków uwalnianych z inhalatora pMDI/DPI. Podobnie, profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie między tymi grupami. W porównaniu z pozostałymi grupami uwzględnionymi w badaniach prowadzonych w populacji chorych na POChP, które obejmowały podanie pojedynczych leków – formoterolu w inhalatorze DPI, budesonidu w inhalatorze pMDI oraz grupy placebo, zgodnie z oczekiwaniami stwierdzano znamienne lepszą skuteczność terapii skojarzonej budesonid/formoterol, co dodatkowo potwierdzało zasadność stosowania skojarzonego leczenia u chorych z POChP. Profil bezpieczeństwa w tych porównaniach był dobry – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były charakterystyczne dla ICS oraz LABA. Obserwowane wyniki pozwalają wnioskować więc o braku różnic pomiędzy rozpatrywanymi typami inhalatorów w dostarczaniu obu substancji aktywnych do organizmu pacjenta, przy czym stosowanie inhalatora pMDI u chorych z POChP niesie dodatkowe korzyści, ułatwiając dostarczenie odpowiedniej ilości leku w sytuacji, gdy stan zdrowia chorego nie pozwala na prawidłowe użycie inhalatora DPI.

Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o podobnej biodostępności (profil farmakokinetyki), skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Symbicort pMDI w odniesieniu do komparatorów. W związku z powyższym zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych również skojarzenia budesonidu i formoterolu podawanego w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI; BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID, produkt leczniczy Symbicort), co stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych na POChP.

14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (*EMA 2009*).

Porównanie takie planowane było w populacji docelowej jaką stanowią dorośli pacjenci z POChP, jednak w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę równoważności terapeutycznej w docelowej populacji chorych; rozszerzono zatem analizę włączając do niej próby prowadzone w populacji z przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym tj. astmą (*Morice 2007* i *Morice 2008*). Należy zauważyć, że leki zawierające skojarzenie budesonid + formoterol od wielu lat stosowane są w terapii chorób płuc o charakterze obturacyjnym, zarówno POChP, jak i astmy oskrzelowej, a ich stosowanie jest rekomendowane w wytycznych klinicznych i ugruntowane w powszechnej praktyce.

Podobnie, nie odnaleziono publikacji przedstawiających porównawczą ocenę biodostępności preparatów zawierających budesonid + formoterol pMDI vs DPI, w związku z czym w analizie klinicznej kryteria rozszerzono o populację zdrowych dorosłych ochotników. Prowadzenie oceny farmakokinetyki leku w populacji osób zdrowych wydaje się być uzasadnione, gdyż ze względu na występującą u chorych na astmę/POChP obturację dróg oddechowych cząsteczki leku mogą osadzać się w bardziej centralnych częściach płuc, nie docierając do ich obrzeży, a tym samym wyniki otrzymywane w badaniu mogą ulegać zafałszowaniu, wskazując na brak różnic dla odmiennych sposobów podania leku

W docelowej populacji chorych na POChP odnaleziono cztery badania RCT oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku Symbicort w porównaniu do monoterapii formoterolem DPI (FM DPI 4,5 µg × 2 inh. BID), monoterapii budesonidem pMDI (BUD pMDI 160 µg × 2 inh. BID) lub skojarzeniem tych dwóch leków, ale podawanych w oddzielnych inhalatorach (BUD pMDI + FM DPI), a także wobec placebo: *SHINE* (*Tashkin 2008*, NCT00206154), *SUN* (*Rennard 2009*, NCT00206167), *Celli 2011* (dodatkowa analiza do *SUN* i *SHINE*), *Sharafkhaneh 2012* (NCT00419744, D589CC00003), *RISE* (*Ferguson 2017*, NCT02157935). Odnaleziono również badanie RCT *Lindberg 2007*(D5899C00748) prowadzone w schemacie grup naprzemianległych (*crossover*), oceniające czas działania leku po podaniu pojedynczej dawki leku (*single-dose study*). Wszystkie z włączonych do analizy badań charakteryzowały się dobrą jakością. Te próby kliniczne przeprowadzone w populacji chorych na POChP potwierdziły podobną

skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Symbicort pMDI w porównaniu do budezonidu i formoterolu stosowanych w oddzielnych inhalatorach, a także jego wyższość na monoterapiami substancjami składowymi oraz placebo.

Ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- Włączone badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji – w badaniach prowadzonych w populacji chorych na astmę okres obserwacji wynosił 3 i 12 miesięcy, a w badaniach z oceną chorych na POChP – 6 i 12 miesięcy. Różny okres obserwacji, a co za tym idzie różny czas ekspozycji na leki, mógł wpłynąć na uzyskiwanie różnych wyników. Jednak nie obserwowano dużej heterogeniczności danych w przeprowadzonych metaanalizach, w związku z czym nie wydaje się, aby różna długość okresu obserwacji miała istotny wpływ na uzyskany wynik.
- W badaniu *Morice 2008* podano dwie różne wartości dotyczące liczby ciężkich zaostrzeń astmy na pacjenta w obu grupach analizowanych interwencji – w analizie jako główne wykorzystano dane, które wynikały z podanych przez autorów publikacji do próby liczby zdarzeń oraz liczby pacjentów w grupie.
- Głównym celem badania *Morice 2008* była długoterminowa ocena bezpieczeństwa, a analiza skuteczności została potraktowana marginalnie – przedstawiono tylko ocenę zmian FEV1 i kontroli zaostrzeń.

15 Wnioski końcowe

Skojarzenie budezonidu z formoterolem w pojedynczym inhalatorze jest interwencją powszechnie rekomendowaną w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, o udowodnionej skuteczności klinicznej i znanym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Obecnie w ramach listy leków refundowanych dostępne są wyłącznie produkty lecznicze zawierające obie te substancje czynne w formie inhalatora suchego proszku DPI, które wymagają od chorego jak najmocniejszego i jak najbardziej gwałtownego wdechu. Produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką (pMDI) nie wymaga takiego wysiłku oddechowego, dlatego może być stosowany u pacjentów z zaawansowanym upośledzeniem czynności płuc i ograniczoną siłą wdechu.

Podstawą oceny nowych formułacji obecnie stosowanych leków wziewnych jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej. Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o podobnej biodostępności (profilu farmakokinetyki), bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Symbicort pMDI w odniesieniu do komparatorów – budezonidu i formoterolu DPI, zarówno w postaci jednego, jak i oddzielnych inhalatorów. Także próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w docelowej populacji chorych na POChP potwierdziły podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Symbicort pMDI w porównaniu do skojarzenia budezonidu i formoterolu stosowanych w oddzielnych inhalatorach, a także jego wyższość na monoterapiami substancjami składowymi oraz placebo. W związku z powyższym zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych również skojarzenia budezonidu i formoterolu podawanego w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzaną dawką, co stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych na POChP.

16 Załączniki

16.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 67. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami proto-				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
kołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

16.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie opisano jako randomizowane? 2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? 3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
<p>Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe punkty można przyznać, gdy: • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
<p>Punkty można odjąć gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.1.3 SGRQ (ST George’s Respiratory Questionnaire)

Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia (QoL, z ang. *Quality of Life*). Wynik całkowity (T, *total*) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 (najmniejsze upośledzenie QoL) a 100 (naj-

większe upośledzenie QoL). Zmiana wyniku o 4 jednostki jest przyjmowana za minimalną istotną różnicę (MID, z ang. *minimal important difference*).

Chory może wypełniać kwestionariusz samodzielnie. Kwestionariusz ten dostarcza wielu informacji dotyczących wpływu choroby na funkcjonowanie społeczne i psychologiczne pacjenta (*Jones 1991, Kuźniar 2000*).

16.1.4 BCSS (Breathlessness, Cough, and Sputum Scale)

Skala pozwalająca ocenić nasilenie objawów oddechowych oraz skuteczność stosowanego leczenia w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z POChP. Skala ta jest krótkim, trójczęściowym narzędziem, w którym każdemu z trzech objawów (duszność, kaszel, plwocina) pacjent przed snem przypisuje ocenę w 5-stopniowej skali Likerta (w zakresie od 0 do 4), gdzie wyższy wynik oznacza zwiększone nasilenie (szczegółowe informacje w tabeli poniżej). Całkowity wynik dobowy jest wyrażany jako suma wyników dla poszczególnych części mieszcząca się w przedziale 0 do 12 (*Leidy 2003*).

Tabela 69. Skala oceny objawów oddechowych BCSS (*Leidy 2003*).

Objaw	Poziom nasilenia
Jak bardzo utrudnione było dzisiaj oddychanie?	
Duszność	0 Brak: nie zauważyłem trudności
	1 Łagodne: utrudnienie zauważalne podczas forsownych aktywności (np. biegania)
	2 Umiarkowane: utrudnienie zauważalne podczas umiarkowanych aktywności (np. ścielenia łóżka)
	3 Znaczne: zauważalne podczas kąpieli lub ubierania się
	4 Poważne: praktycznie trwałe, obecne nawet w czasie spoczynku
Jak oceniasz kaszel dzisiaj?	
Kaszel	0 Brak: nie zauważyłem kaszlu
	1 Rzadki: kaszel okazjonalnie („now and then”)
	2 Umiarkowany: rzadziej niż co godzinę
	3 Częsty: raz lub więcej razy w ciągu godziny
	4 Praktycznie cały czas: nieustanny kaszel lub jego potrzeba
Jak bardzo kłopotliwa była plwocina dzisiaj?	
Plwocina	0 Brak: nie zauważyłem trudności
	1 Łagodne: rzadko sprawiająca trudności
	2 Umiarkowanie: zauważalna jako źródło trudności
	3 Znacznie: będąca źródłem wielu niedogodności

Objaw	Poziom nasilenia
4	Poważnie: nieustannie stanowiąca niedogodność

Średnia zmiana wyniku ogólnego w skali BCSS o $\geq 1,0$ punkt oznacza znaczną poprawę w zakresie odczuwanego nasilenia objawów związaną ze stosowanym leczeniem; zmiana w zakresie $-0,6$ do $-0,7$ umiarkowaną a w zbliżona do $-0,35$ małą, ale wciąż klinicznie istotną (Leidy 2003).

16.1.5 TDI (Transition Dyspnea Index)

Przejściowy Indeks Duszności służy do oceny zmian nasilenia duszności w czasie. Wskaźnik ten jest wiarygodny (zmiana TDI koreluje ze zmianami w innych zmiennych), umożliwia wykrycie małej zmiany. Za minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID, z ang. *Minimal Clinically Important Difference*) uznaje się zmianę o 1,0 pkt (Mahler 2004). Pacjent odpowiada na szereg otwartych pytań dotyczących trzech aspektów: upośledzenia funkcjonalnego, maksymalnej wielkości wysiłku oraz liczby zadań jakie może wykonać bez wystąpienia duszności. Zmiana oceniana jest w skali od -3 (duże pogorszenie) do +3 (duże polepszenie), w której 0 oznacza brak zmian. Wynik końcowy (F, *focal*) jest sumą wyników uzyskanych dla poszczególnych trzech aspektów – w związku z czym może przyjmować wartości od -9 do +9 (FDA 2002).

16.1.6 mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale

Ustalenie stopnia ciężkości duszności pozwala na określenie stanu chorego oraz określenie odpowiedzi na stosowane leczenie. Stosuje się w tym celu zmodyfikowaną skalę nasilenia duszności mMRC (z ang. *modified Medical Research Council*). Choremu odpowiadającemu na pytania o okoliczności występowania duszności zostaje przyporządkowany wynik w 5-stopniowej skali. Wynik ≥ 2 należy uznać za wartość różnicującą chorych z łagodną i nasiloną dusznością (Śliwiński 2014).

Tabela 70. Skala nasilenia duszności mMRC (Pierzchała 2017, Śliwiński 2014).

Poziom nasilenia duszności	Okoliczności występowania duszności
0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego
1	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie
2	z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymać dla nabrania tchu
3	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu

Poziom nasilenia duszności	Okoliczności występowania duszności
4	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu

16.1.7 wskaźnik BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnoea, Exercise)

Zagrożenie zgonem w POChP można przewidzieć na podstawie wskaźnika BODE (z ang. *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) uwzględniającego FEV1, BMI, nasilenie duszności (w skali mMRC) i wydolność wysiłkową (dystans 6-minutowego marszu) (*Pierzchała 2017, Górecka 2009, Celli 2004*). Każdej zmiennej wskaźnika BODE można przyznać od 0 do 3 pkt, poza BMI, dla którego punktacja wynosi od 0 do 1 (*Górecka 2009, Celli 2004*) (patrz tabela poniżej).

Tabela 71. Obliczanie punktacji wskaźnika BODE (*Górecka 2009*).

Zmienna/liczba punktów	0	1	2	3
FEV1 [% w.n.]	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
dystans 6-minutowego marszu	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Duszność wg skali mMRC	0-1	2	3	4
BMI [kg/m ²]	> 21	≤ 21		

Najniższa wartość wskaźnika BODE wynosi 0, a najwyższa 10 pkt. Wykazano, że stosując ocenę przeżycia chorych na POChP w zależności od punktacji BODE, uzyskano 4 grupy o różnym rokowaniu: najlepiej przeżywali chorzy z punktacją 0–2 (90 proc. żyło po 52 mies.), a najgorzej chorzy z punktacją 7–10 (tylko 10 proc. żyło po 52 mies.) (*Górecka 2009, Celli 2004*).

16.1.8 AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)

Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, zgrupowanych w 4 domeny, oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7-stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów. Każdej z siedmiu możliwych odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik). Ogólny wynik jest

średnią punktacji ze wszystkich pytań. Zmiana w ogólnej punktacji skali o $\geq 0,5$ jednostki jest określana jako istotna klinicznie (*Juniper 1994, Juniper 1999*).

16.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 72. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.

<i>Nannini 2013</i>	<i>Nannini 2013a</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badania pierwotnym, związanych w szczególności z:	
<u>dla badań RCT:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem 	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Oceniono RoB związane z:	Oceniono RoB związane z:
randomizacją	randomizacją
zaślepieniem procesu przydzielania do grup	zaślepieniem procesu przydzielania do grup
zaślepieniem	zaślepieniem
niekompletnością danych	niekompletnością danych
selektywnością raportowanych wyników	selektywnością raportowanych wyników
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2 . Stosowano następującą ocenę hete-	W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I^2 – model efektów losowych (z ang. <i>random effect model</i>) wykorzystywano wtedy, gdy $I^2 > 20\%$. Stosowa-

Nannini 2013	Nannini 2013a
rogeniczności: 0-40% - może nie być ważna 30-60% - heterogeniczność umiarkowana 50-90% - znacząca (<i>substantial</i>) heterogeniczność 75-100% - poważna (<i>considerable</i>) heterogeniczność Oprócz tego wykonywano także test Chi ² (model random, gdy p < 0,10), ale preferowana była ocena heterogeniczności za pomocą testu I ² .	no także następującą ocenę heterogeniczności: 0-40% - może nie być ważna 30-60% - heterogeniczność umiarkowana 50-90% - znacząca (<i>substantial</i>) heterogeniczność 75-100% - poważna (<i>considerable</i>) heterogeniczność Oprócz tego wykonywano także test Chi ² (model random, gdy p < 0,10), ale preferowana była ocena heterogeniczności za pomocą testu I ² .
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]	
SPEŁNIONO W dyskusji zwrócono uwagę na jakość badań pod względem przydzielania chorych do grup i zaślepienia oraz niekompletność wyników i ich selektywne raportowanie. Wskazano także na to, że utrata z badań pacjentów z częstszymi zastrzeżeniami może ograniczać ocenę zastrzeżeń przeprowadzoną na ich podstawie. Podkreślono także, że długoterminowe i liczne populacyjne próby mogą powodować przeszacowanie ocenianego efektu leczenia.	SPEŁNIONO W dyskusji wskazano, że ryzyko błędu systematycznego pod względem przydzielania chorych do grup, zaślepienia, utraty chorych z badania i selektywnego raportowania wyników punktów końcowych było niskie.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
SPEŁNIONO Autorzy przeglądu zaplanowali i przeprowadzili dodatkowe analizy wrażliwości w oparciu m.in. o ciężkość choroby, dawkę czy sposób podania leku.	SPEŁNIONO Autorzy przeglądu zaplanowali i przeprowadzili dodatkowe analizy wrażliwości w oparciu m.in. o ciężkość choroby, dawkę czy sposób podania leku.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO Wykonano wykres lejkowy (z ang. <i>funnel plot</i>) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	SPEŁNIONO Wykonano wykres lejkowy (z ang. <i>funnel plot</i>) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
WYSOKA	WYSOKA

16.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

POChP

Lindberg 2007 (D5899C00748)	Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. <i>Respirology (Carlton, Vic)</i> 2007; 12(5):732-739
SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)	Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. <i>Drugs</i> 2008; 68(14):1975-2000
SUN (Rennard 2009, NCT00206167)	Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. <i>Drugs</i> 2009; 69(5):549-565
Celli 2011 (dodatkowa analiza do SUN i SHINE)	Celli BR, Tashkin DP, Rennard SI, McElhattan J, Martin UJ. Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/formoterol pMDI in COPD. <i>Respir Med</i> 2011; 105(8):1176-1188
Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)	Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. <i>Respir Med</i> 2012; 106(2):257-268
RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)	Ferguson GT, Tashkin DP, Skärby T, Jorup C, Sandin K, Greenwood M, Pemberton K, Trudo F. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study, <i>Respiratory Medicine</i> (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.002.

Astma oskrzelowa, chorzy w wieku ≥ 12 lat

Morice 2008	Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thoren A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2008; 21(1):32-39
Morice 2007	Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. <i>Int J Clin Pract</i> 2007; 61(11):1874-1883

Zdrowi dorośli ochotnicy

Eklund 2008 (badanie SD-039-0721)	Eklund A, Tronde A, Johannes-Hellberg I, Gillen M, Borgstrom L. Pharmacokinetics of budesonide and formoterol administered via a series of single-drug and combination inhalers: four open-label, randomized, crossover studies in healthy adults. <i>Biopharm Drug Dispos</i> 2008; 29(7):382-395
---	--



AusPAR 2010
(badanie

██████████)

Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, December 2011, Updated February 2013.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-budesonide-130226.pdf>

Data ostatniego dostępu: 28.06.2018 r.

AusPAR 2013
(badanie

██████████)

Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, October 2010.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-symbicort.pdf>

Data ostatniego dostępu: 28.06.2018 r.

16.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Berger WE, Bleecker ER, O'Dowd L, Miller CJ, Mezzanotte W. 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

Bleecker ER, Meyers DA, Bailey WC, Sims AM, Bujac SR, Goldman M, Martin UJ. ADRB2 polymorphisms and budesonide/formoterol responses in COPD. *Chest* 2012; 142(2):320-328

Darbà J, Ramírez G, Sicras A, Francoli P, Torvinen S, Sánchez-De La Rosa R. The importance of inhaler devices: The choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int J COPD* 2015; 10(1):2335-2345

Dekhuijzen PNR, Batsiou M, Bjermer L, Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Papi A, Rodríguez-Roisin R, Fletcher M, Wood L, Cifra A, Soriano JB, Price DB. Incidence of oral thrush in patients with COPD prescribed inhaled corticosteroids: Effect of drug, dose, and device. *Respiratory Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.015.

Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, von Hollen D. Variability in Delivered Dose from Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations Due to a Delay Between Shake and Fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30(1):71-79

Johal B, Howald M, Fischer M, Marshall J, Venthoye G. Fine Particle Profile of Fluticasone Propionate/Formoterol Fumarate Versus Other Combination Products: The DIFFUSE Study. *Comb Prod Ther* 2013; 3(1-2):39-51

Lipworth BJ, Sims EJ, Das SK, Morice AH, O'Connor BJ. Bronchoprotection with formoterol via dry powder and metered-dose inhalers in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3):283-290

Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of

Nieprawidłowy komparator - porównanie podawania BUD/FM pMDI (Symbicort) raz dziennie z dwoma razy dziennie u chorych na astmę (zalecane w ChPL dawkowanie: 2 inhalacje dwa razy na dobę)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu polimorfizmu genu ADRB2 na odpowiedź na długodziałające β2-mimetyki; dodatkowa analiza materiału genetycznego chorych z badań SUN i SHINE (NCT00206167 i NCT00206154)

Nieprawidłowa interwencja - ocena czynników związanych ze słabym przestrzeganiem zaleceń lekarskich (*treatment adherence*) u chorych na POChP otrzymujących kombinację złożoną z dawek (FDC) wziewnych kortykosteroidów i długo działającego β2-agonisty (ICS/LABA), ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia używanych inhalatorów (pMDI, DPI); analiza grupy leków ogółem, bez wyszczególnienia jakichkolwiek informacji dla leku Symbicort (nie podano nawet informacji czy lek ten był stosowany)

Nieprawidłowa interwencja - ocena częstości występowania kandydoza jamy ustnej u chorych na POChP związanej z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów: wpływ leku, dawki i urządzenia; w badaniu nie oceniano leku Symbicort (BUD/FM pMDI)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu długości czasu opóźnienia pomiędzy wstrząśnięciem a naciśnięciem inhalatora pMDI (*shake-fire delays*) na wielkość dawki dostarczonego leku; podanie pięciu komercyjnie dostępnych pMDI (Flovent HFA, Ventolin Evohaler, Airomir Inhaler, Symbicort, QVAR 100 Inhaler) powszechnie przepisywanych chorym na astmę i POChP w celu oceny potencjalnej zmienności dostarczanej dawki

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie in vitro DIFFUSE oceniające wpływ szybkości przepływu wziewnego na frakcję drobnych cząstek (FPF, proporcja dawki zawierającej cząstki <5 μm w średnicy aerodynamicznej) flutykazonu/formoterol pMDI w aerozolu w porównaniu z trzema innymi wziewnymi terapiami skojarzonymi ICS/LABA podawanymi przez inhalatory DPI lub pMDI: flutykazon/salmeterol, budesonid/formoterol, beklometazon/formoterol

Nieprawidłowa interwencja - formoterol vs placebo u dorosłych chorych na astmę; opis dwóch badań RCT *crossover*

Nieprawidłowa interwencja - badanie RCT porównujące Symbicort (BUD/FM pMDI) z Symbicort Turbuhaler (BUD/FM DPI) u dzieci w

budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1):152-159

Murphy KR, Dhand R, Trudo F, Uryniak T, Aggarwal A, Eckerwall G. Therapeutic equivalence of budesonide/formoterol delivered via breath-actuated inhaler vs pMDI. *Respir Med* 2015; 109(2):170-179

Tronde A, Gillen M, Borgstrom L, Lotvall J, Ankerst J. Pharmacokinetics of budesonide and formoterol administered via 1 pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma and COPD. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(11):1300-1308

wieku 6-11 lat chorych na astmę, dawkowanie: BUD/FM pMDI 80/4,5 µg × 2 inhalacje BID (dawka dobową 160/9 µg) vs BUD/FM DPI 80/4,5 µg × 2 inhalacje BID (dawka dobową 160/9 µg) vs BUD pMDI 100 µg × 2 inhalacje BID (dawka dobową 200 µg) - dawkowanie całkowicie niezgodne z zalecanym w POChP

Nieprawidłowy komparator - porównanie podawania dwa razy dziennie BUD/FM 160/4,5 µg podawanego za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI) vs podawanego za pomocą uruchamianego wdechem inhalatora z odmierzaną dawką (BAI), u chorych na astmę (w tej populacji komparatorem powinien być BUD/FM DPI, czyli lek Symbicort Turbuhaler)

Nieprawidłowa interwencja – badanie opisujące 3 badania RCT *single-dose crossover*, mające na celu porównanie farmakokinetyki produktu Symbicort z pojedynczymi lekami: formoterol i budezonid, podawanymi w dwóch oddzielnych inhalatorach (w ocenie brak leku Symbicort Turbuhaler, czyli skojarzenia budezonidu z formoterolem w inhalatorze DPI – docelowe porównanie niniejszego raportu); w jednym z tych badań populację stanowiły wyłącznie dzieci z astmą (nieodpowiednia populacja)

16.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nannini 2013

Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Holmes Rebecca, Normansell Rebecca. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (11)

Nannini 2013a

Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Kesterton Annabel. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (8)

16.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wyłączeń

Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: An update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25(6):319-332

Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: Special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health-Syst Pharm* 2011; 68(13):1221-1232

Berger WE, Noonan MJ. Treatment of persistent asthma with Symbicort (budesonide/formoterol inhalation aerosol): an inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenergic agonist in one pressurized metered-dose inhaler. *J Asthma* 2010; 47(4):447-459

Budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: A guide to its use in chronic obstructive pulmonary

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie analizujące stosowanie pMDIs oraz nebulizatorów u pacjentów wymagających wentylowanych mechanicznie

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie omawiające szczegółowo kwestie związane z wyborem urządzeń do inhalacji dla starszych pacjentów z POChP w warunkach ambulatoryjnych

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie sprecyzowano dokładnie, że wykonano przegląd systematyczny (napisano, że przeszukano PubMed i bazy danych konferencji dotyczących układu oddechowego, ale nie podano informacji o zastosowanej strategii, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakogenetyki stosowania produktu Symbicort pMDI w opornej astmie; nie przedstawiono wyników z badań prezentujących jego porównania z produktem Symbicort DPI (takie porównanie stanowiło kryterium włączenia do niniejszego raportu w populacji chorych na astmę)

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych

disease. *Drugs Ther Perspect* 2010; 26(11):6-9

Cates Christopher J, Lasserson Toby J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (1)

Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD007949. DOI: 10.1002/14651858.CD007949.pub2

Fink JB, Colice GL, Hodder R. Inhaler devices for patients with COPD. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2013; 10(4):523-535

Kaur I, Aggarwal B, Gogtay J. Integration of dose counters in pressurized metered-dose inhalers for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Review of evidence. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12(8):1301-1310

Kew Kayleigh M, Dias Sofia, Cates Christopher J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (3)

Kew Kayleigh M, Karner Charlotta, Mindus Stephanie M, Ferrara Giovanni. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (12)

Kew Kayleigh M, Mavergames Chris, Walters Julia AE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (10)

Kew Kayleigh M, Seniukovich Alieksei. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (3)

Korenblat PE, Rosenwasser LJ. Budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler for patients with persistent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(3):190-202

bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie w formie przewodnika po stosowaniu produktu Symbicort pMDI u pacjentów z POChP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający występowanie ciężkich AEs podczas stosowania formoterolu i wziewnych kortykosteroidów w odniesieniu do leczenia salmeterolem i wziewnymi kortykosteroidami u pacjentów z przewlekłą astmą; w opracowaniu nie uwzględniono prób, w których stosowano Symbicort pMDI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający dodanie LABA do ICS u dzieci z astmą; nie przedstawiono badań porównujących produkt Symbicort pMDI z produktem Symbicort DPI, które spełniałyby kryteria niniejszego raportu

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające różne rodzaje inhalatorów stosowanych do aplikowania leków wykorzystywanych w leczeniu POChP (w tym Symbicort) oraz czy ich rodzaj ma wpływ na satysfakcję pacjentów z leczenia oraz wyniki prowadzonej terapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający metody określania podanych dawek poprzez pMDI, uzasadnienie stosowania liczników dawek oraz przedstawiający wynik oceny satysfakcji pacjenta po zastosowaniu pMDI z licznikiem dawek; brak informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem Symbicort pMDI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający wpływ LABA, LAMA, ICS, LABA/ICS i PBO na jakość życia i FEV1 u pacjentów z POChP; w opracowaniu nie analizowano osobno skuteczności i bezpieczeństwa produktu Symbicort, a wyniki (poza zbiorczymi tabelami z krótkim przedstawieniem poszczególnych rezultatów z badań branych pod uwagę w metaanalizie sieciowej) przedstawiono łącznie ze skojarzeniem formoterolu/mometazonu i salmeterolu/flutykazonu w porównaniu do innych analizowanych grup terapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo budesonidu i formoterolu jako leczenia podtrzymującego i doraźnego w porównaniu do terapii podtrzymującej z wykorzystaniem skojarzonych leków wziewnych z wyższą dawką sterydów (np. w postaci flutykazon/salmeterol lub budesonid/formoterol) oraz stosowaniem szybko działających agonistów receptora B2-adrenergicznego jako leczenia doraźnego; w opracowaniu nie uwzględniono prób oceniających Symbicort pMDI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający efekty terapeutyczne stosowania LABA podawanych dwa razy dziennie (formoterol lub salmeterol) w porównaniu do PBO; w opracowaniu nie podano informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem Symbicort pMDI z włączonych do przeglądu prób, w których go wykorzystywano, a przedstawiono jedynie dane dla formoterolu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący ocenę ryzyka wystąpienia zapalenia płuc podczas terapii wziewnymi kortykosteroidami; przedstawiono osobne wyniki dla badań oceniających produkt Symbicort pMDI (*SUN, SHINE i Sharafkhaneh 2012*); jednak zaprezentowano je łącznie dla różnych grup z poszczególnych badań, w których chorzy otrzymywali skojarzenie budesonidu i formoterolu (w tym dla grupy, która nie była opisywana w niniejszym raporcie tzn. BUD/FM 80/4,5 µg × 2 inh. BID) i odniesiono do grupy otrzymującej formoterol lub w postaci porównania grupy samego budesonidu z placebo

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie sprecyzowano dokładnie, że wykonano przegląd systematyczny (napisano, że przeszukano PubMed i bazy danych konferencji dotyczących układu oddechowego, ale nie podano informacji o zastosowanej strategii, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające

<p>Lee C, Corren J. Budesonide/formoterol in the treatment of asthma. <i>Expert Rev Respir Med</i> 2008; 2(5):551-564</p>	<p>ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakogenetyki stosowania produktu Symbicort pMDI w opornej astmie; nie włączono badań przedstawiających jego porównania z produktem Symbicort DPI (takie porównanie stanowiło kryterium włączenia do niniejszego raportu w populacji chorych na astmę)</p>
<p>Lyseng-Williamson KA, Simpson D. Budesonide/Formoterol pressurized metered-dose inhaler. <i>Drugs</i> 2008; 68(13):1855-1864</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia budesonidu i formoterolu (produkt Symbicort pMDI) w leczeniu astmy; nie włączono badań przedstawiających jego porównania z produktem Symbicort DPI (takie porównanie stanowiło kryterium włączenia do niniejszego raportu w populacji chorych na astmę)</p>
<p>Lyseng-Williamson KA. Budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: In chronic obstructive pulmonary disease. <i>Drugs</i> 2009; 69(11):1459-1470</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia budesonidu i formoterolu (produkt Symbicort pMDI) w leczeniu astmy; z badań przedstawiających jego porównania z Produktem Symbicort DPI (co stanowiło kryterium włączenia do niniejszego raportu w populacji chorych na astmę), nie przedstawiono informacji dla ostatniej interwencji, jako niezatwierdzonej w USA</p>
<p>Lyseng-Williamson KA. Formoterol/budesonide pressurized metered-dose inhaler: A guide to its use in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Drugs Ther Perspect</i> 2014; 30(8):269-275</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie sprecyzowano dokładnie, że wykonano przegląd systematyczny (napisano, że przeszukano MEDLINE i EM-BASE oraz AdisBase oraz referencje opublikowanych badań, ale nie podano informacji o zastosowanej strategii, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki produktu Symbicort pMDI u chorych z POChP</p>
<p>Nannini Luis Javier, Lasserson Toby J, Poole Phillippa. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012 (9)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - przewodnik po stosowaniu produktu Symbicort pMDI w POChP, z krótkim przedstawieniem wyników poszczególnych prób z jego wykorzystaniem</p>
<p>O'Connor RD. Treatment with budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma: a focus on patient-reported outcomes. <i>Patient Relat Outcome Meas</i> 2011; 2:41-55</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny porównujący skojarzenie kortykosteroidów i długo działających agonistów receptora B2-adrenergicznego z długo działającymi agonistami receptora B2-adrenergicznego wchodzącymi w skład tego skojarzenia u pacjentów z POChP; z uwzględnionych w raporcie badań (<i>SUN</i> i <i>SHINE</i>) nie przedstawiono osobnych danych dla grupy BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID</p>
<p>Ram Felix SF, Brocklebank David DM, White John, Wright John J, Jones Paul. Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta-2 agonist bronchodilators for non-acute asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2002 (2)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie sprecyzowano dokładnie, że wykonano przegląd systematyczny (napisano, że przeszukano PubMed i bazy danych konferencji dotyczących układu oddechowego, ale nie podano informacji o zastosowanej strategii, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki Produktu Symbicort pMDI u chorych na astmę ze szczególnym uwzględnieniem punktów końcowych ocenianych przez pacjenta</p>
<p>Rojas-Reyes Maria Ximena, García Morales Olga M, Dennis Rodolfo J, Karner Charlotta. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016 (6)</p>	<p>Opracowanie nieopisane z racji opublikowania przed zakresem czasowym przyjętym w analizie (> 10 lat wstecz od 2018 r.)</p>
<p>Selroos O, Borgstrom L, Ingelf J. Performance of Turbuhaler((R)) in Patients with Acute Airway Obstruction and</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skojarzenie sterydów wziewnych i długo działających blokerów receptora B2-adrenergicznego, jako terapii dodanej do tiotropium w porównaniu do tiotropium lub wspomnianego skojarzenia u chorych z POChP; w opracowaniu nie uwzględniono wyników dla produktu Symbicort pMDI</p>
	<p>Opracowanie nieopisane z racji opublikowania przed zakresem czasowym przyjętym w analizie (> 10 lat wstecz od 2018 r.)</p>

COPD, and in Children with Asthma : Understanding the Clinical Importance of Adequate Peak Inspiratory Flow, High Lung Deposition, and Low In Vivo Dose Variability. *Treat Respir Med* 2006; 5(5):305-315

Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv* 2014; 5(1):69-81

Shepherd J, Rogers G, Anderson R, Main C, Thompson-Coon J, Hartwell D, Liu Z, Loveman E, Green C, Pitt M, Stein K, Harris P, Frampton GK, Smith M, Takeda A, Price A, Welch K, Somerville M. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Technol Assess* 2008; 12(19):1-233

Spencer Sally, Karner Charlotta, Cates Christopher J, Evans David J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 (12)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny przedstawiający wyniki badań z wykorzystaniem szybko działających agonistów receptora B2-adrenergicznego podawanych za pomocą DPI w odniesieniu do leków podawanych w postaci pMDI; do opracowania nie włączono prób, w których stosowano produkt Symbicort pMDI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oraz analiza ekonomiczna porównująca różne ICS oraz ich stosowanie z LABA u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat z przewlekłą astmą; nie przedstawiono badań porównujących Symbicort pMDI z produktem Symbicort DPI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający kortykosteroidy wziewne w porównaniu do LABA u chorych z POChP; choć włączono badanie *SHINE*, uwzględnione w niniejszym raporcie, nie przedstawiono wyników dla skojarzenia ICS/LABA

16.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 27 czerwca 2018 r.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search budesonide[all]	5688
2	Search formoterol[all]	2275
3	Search pMDI[all] OR "pressurized metered-dose"[all]	1015
4	Search (#1 AND #2 AND #3)	71

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'budesonide' AND [embase]/lim	20034
2	'formoterol' AND [embase]/lim	7843
3	(pmdi OR 'pressurized metered-dose') AND [embase]/lim	1607
4	#1 AND #2 AND #3	227

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	budesonide in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	4163
2	formoterol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2642
3	pMDI or "pressurized metered-dose" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	873
4	#1 and #2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	225

16.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.8.1 Populacja: chorzy na POChP

16.8.1.1 Lindberg 2007

Tabela 76. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Lindberg 2007*.

<i>Lindberg 2007 (D5899C00748)</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą i kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	19 (Szwecja i Węgry)		Sponsor
Okres obserwacji	badanie typu <i>single-dose</i> , ocena wykonywana przed i po podaniu leku; grupy naprzemianległe (<i>crossover</i>) (4 wizyty)		
Oszacowanie wielkości próby	tak, oszacowano, że należy włączyć 80 chorych by z 90% mocą wykryć różnicę 4,4% w FEV1 po 5 min pomiędzy BUD/FM i salmeterol/flutykazon (główne porównanie), przy użyciu testu t		
Analiza statystyczna	analiza skuteczności w populacji ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji z dostępnymi danymi po procesie randomizacji		
	analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi po procesie randomizacji		
Punkty końcowe	przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
	Pierwszorzędowy:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Czas działania leku (ang. <i>bronchodilatory effect</i>) w okresie 180 min po podaniu, oceniany za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana FEV1 po 5 min – procentowa zmiana wartości FEV1 mierzonej 5 minut po podaniu leku w stosunku do pomiaru początkowego (przed podaniem leku) 		
Drugorzędowe:			
<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FEV1 po 3 min • Zmiana FEV1 po 180 min • Maksymalna zmiana FEV1 – procentowa różnica największej zmiany wartości FEV1 po podaniu leku w stosunku do pomiaru początkowego (przed podaniem leku) • Średni wpływ leku na FEV1 w czasie obserwacji po podaniu leku – obliczany jako pole powierzchni pod krzywą (AUC) • Zmiana IC po 15 min • Maksymalna zmiana IC • Średni wpływ leku na IC w czasie obserwacji po podaniu leku • Kwestionariusz POE (z ang. <i>Perceptions of the onset of effect</i>) – postrzeganie początku działania leku w ocenie pacjentów • Bezpieczeństwo 			
Interwencja i komparatory			

6 wizyt kontrolnych, kwalifikacja do badania na 1, przydział kodu randomizacyjnego na 2, a na kolejnych 4 wizytach podawano interwencje: **pojedyncza dawka, każdorazowo 2 inhalacje** (pomiędzy kolejnymi wizytami okres wyplukiwania leku ≥ 3 dni):

- BUD/FM pMDI (Symbicort, AstraZeneca, Lund, Sweden): 160/4,5 μg

Lindberg 2007 (D5899C00748)

- **salmeterol/flutykazon pMDI** (Seretide, GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK): 25/250 µg – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie
- **salbutamol pMDI** (Ventolin, GlaxoSmithKline): 100 µg – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie
- **placebo pMDI**

Leki podawano odpowiednimi inhalatorami **pMDI**.

Dodatkowe leczenie: dozwolone ICS w stabilnej dawce, SABA lub bromek ipratropium stosowane jako leki przeciwbólowe (z wyj. 8h przed i w czasie wizyty kontrolnej); zabronione LABA (zakończone 48h przed 1 wizytą kontrolną, na cały okres trwania badania); chorzy stosujący skojarzenie ICS/LABA musieli zakończyć jego stosowanie i kontynuować monoterapię ICS w tej samej dawce

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie stwierdzone POChP • obecne objawy POChP >2 lat • wiek ≥40 lat • FEV1 30-70% wartości należnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (≤85% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) • FEV1/VC ≤70% • odwracalność FEV1 9-25% po inhalacjach terbutaliny w dawce 0,5 mg (dawka odmierzona) (Bricanyl; AstraZeneca, Lund, Sweden) • palenie tytoniu w wywiadzie, ≥10 paczkolet • brak astmy i alergicznego nieżyty nosa w wywiadzie w okresie poprzednich 20 lat 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zaburzenia oddechowe inne niż POChP • jakiegokolwiek zaostrzenia POChP wymagające leczenia w okresie 30 dni przed pierwszą wizytą lub w czasie okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 					
Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu od diagnozy (zakres) [lata]	Mediana czasu obecności objawów (zakres) [lata]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]	Stos. ICS na początku badania (%)
N=90	62 (41-79)	50 (56%)	5 (0-34)	9 (2-44)	35 (10-114)	44 (49%)
Wyjściowe różnice między grupami	badanie typu <i>single-dose</i> , z grupami naprzemianległymi (<i>crossover</i>) – wszyscy chorzy dostali każdą z interwencji, przedstawiona została więc charakterystyka całej populacji					
Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Otrzymanie każdej z 4 interwencji i wykonanie pomiarów	Ukończenie badania		
grupy crossover	200	90	90	90		

Wyniki**Skuteczność, N=88, BUD/FM pMDI vs placebo**

- zmiana FEV1 po 3 min: 111% vs 99%, p<0,0001
- zmiana FEV1 po 5 min: 115% vs 100%, p<0,0001
- zmiana FEV1 po 180 min: 122% vs 103%, p<0,0001
- maksymalna zmiana FEV1: 126% vs 111%, p<0,0001; 0,35 l vs 0,14 l
- średnia zmiana FEV1 0-180 min: 119% vs 103%, p<0,0001
- zmiana IC po 15 min: 114% vs 103%, p<0,0001
- maksymalna zmiana IC: 128% vs 113%, p<0,0001; 0,65 l vs 0,28 l
- średnia zmiana IC 0-180 min: 118% vs 104%, p<0,0001
- kwestionariusz POE:
 - odpowiedź „tak” na pytanie czy lek działa: 84% vs 61%
 - czas do POE, mediana: 5 min vs 20 min, MD= -10 min (95% CI: -75,0; -3,5), p<0,001

Lindberg 2007 (D5899C00748)**Bezpieczeństwo, N=89**

- leczenie było dobrze tolerowane, nie odnotowano nowych ani nieoczekiwanych AEs
- AEs: 24 zdarzenia, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, żadne nie było związane z leczeniem
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 2 (2,2%), zaostření POChP (grupa placebo), ostre zapalenie nosa i gardła (grupa salbutamolu)
- nie odnotowano ciężkich AEs ani zgonów
- nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia, ani istotnych zmian parametrów laboratoryjnych i oznak życiowych

Uwagi

- w analizie uwzględniono tylko grupy **BUD/FM pMDI i placebo**, przedstawiono więc tylko dane z tych grup
- **randomizacja**: kody randomizacyjne generowane komputerowo
- **zaślepienie**: podwójne z podwójnym maskowaniem; każdy z trzech leków w innym inhalatorze, celem utrzymania zaślepienia chory każdorazowo przyjmował dwie inhalacje z każdego inhalatora we wcześniej ustalonej i zbalansowanej kolejności; podczas trzech wizyt w jednym inhalatorze znajdował się lek a w pozostałych dwóch placebo, a w czasie jednej wizyty w każdym z inhalatorów znajdowało się placebo
- wszyscy chorzy otrzymali każdą z interwencji zgodnie z przydzielonym schematem randomizacji
- pomiary spirometryczne wykonywane zgodnie z rekomendacjami ERS

16.8.1.2 SHINETabela 77. Charakterystyka (critical appraisal) badania *SHINE*.

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą i kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	194 (USA, Czechy, Holandia, Polska, Południowa Afryka)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	tak, oszacowano, że należy włączyć 190 chorych do każdej z grup by z 90% mocą wykryć różnicę 0,1 l w FEV1 przed podaniem leku pomiędzy grupami; taka wielkość próby umożliwia wykrucie różnicy w wyniku oceny duszności i całkowitym wyniku SGQR z mocą 80-90%		
Analiza statystyczna	<p><u>analiza skuteczności</u> w populacji ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi dla ≥ 1 pierwszorzędowego punktu końcowego po procesie randomizacji; N=1697</p> <p><u>analiza bezpieczeństwa</u> w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi po procesie randomizacji</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość FEV1 przed podaniem leku i 1h po podaniu (<i>Crapo-predicted normals for FEV1 were used</i>) <p>Drugorzędowe punkty oceny czynności płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość IC przed podaniem leku i 1h po podaniu 		

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)

- Poranny i wieczorny pomiar PEF (mierzony przed podaniem leku)
- 12-h pomiar FEV1 – obliczany jako AUC pomiędzy FEV1 12h po podaniu leku i przed podaniem leku,
- maksymalny FEV1 (w czasie 12h pomiarów)
- FEV1 po 12h po podaniu leku

Pozostałe drugorzędowe punkty:

- ocena duszności – codzienna ocena nasilenia duszności na podstawie skali BCSS; zmiana wyniku o $\geq 0,2$ jednostki uznawana za zmianę istotną klinicznie (MID)
- HRQoL – za pomocą kwestionariusza SGRQ; MID ≥ 4
- Zaostrzenia POChP – zdefiniowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub hospitalizacji
- Samodzielna ocena objawów (kaszel, plwocina, sen, użycie leków ratunkowych) – skala BCSS
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Etapy badania: skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (*run-in*), randomizacja (2 wizyta), 26-tyg. (6 mies.) okres leczenia (4 kolejne wizyty: 1, 2, 4 i 6 mies. po randomizacji) i kontrola telefoniczna (30 dni po ostatniej wizycie kontrolnej).

Okres wprowadzający (*run-in*): kontynuacja monoterapii ICS (jeśli wcześniej stosowano monoterapię ICS lub skojarzenie z LABA), wprowadzenie bromku ipratropium w stabilnych dawkach u chorych otrzymujących wcześniej leki antycholinergiczne; SABA dozwolone jako leki ratunkowe.

Po zakończeniu okresu wprowadzającego (2 wizyta) zakończono terapię ICS i w razie konieczności chorzy otrzymywali dozwolone w badaniu leki ratunkowe (salbutamolu pMDI).

Na 2 wizycie chorzy w wyniki randomizacji włączani do grup: **dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje**

- **BUD/FM pMDI:** 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID
- **BUD/FM pMDI:** 80/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 160/9 μg) BID – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie ze względu na nieprawidłowe dawkowanie (stosunek BUD/FM w niewłaściwej proporcji)
- **BUD pMDI** 160 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320 μg) BID + **FM DPI** 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID
- **BUD pMDI** (budesonide pMDI; AstraZeneca, Charnwood, Loughborough, UK) 160 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320 μg) BID
- **FM DPI** (formoterol Turbuhaler®; AstraZeneca, Sodertalje, Sweden) 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID
- **placebo** BID

Stosowanie salbutamolu zabronione w czasie 6h przed każdą wizytą kontrolną.

Dodatkowe leczenie:Dozwolone:

- leki przeciwkaszlowe i mukolityczne nie zawierające efedryny (lub innych substancji rozszerzających oskrzela)
- kortykosteroidy donosowe
- bromek ipratropium nie w nebulizacji w stabilnej dawce (dozwolone jeśli chory stosował leki antycholinergiczne przed badaniem; podanie zabronione w czasie 8h przed każdą wizytą)
- doustni lub oftalmologiczni kardioselektywni antagoniści receptorów β -adrenergicznych (dozwolone jeśli chory stosował antagonistów receptorów β -adrenergicznych w stałej dawce przez 6 mies. przed skryningiem [1wizyta] bez objawów skurczu oskrzeli)
- salbutamolu jako lek ratunkowy (dostarczony w badaniu) (podanie zabronione w czasie 6h przed każdą wizytą)

Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:

- kortykosteroidy doustne i pozajelitowe (bez preparatów depot)
- ksantyny w krótkotrwałym leczeniu
- zwiększone stosowanie wziewnych agonistów receptora β -adrenergicznego
- agoniści receptora β -adrenergicznego i bromek ipratropium w nebulizacji

Zabronione:

- długodziałające leki antycholinergiczne
- wziewne LABA (inne niż badane leki)
- wziewne SABA (inne niż salbutamolu [albuterol] jako leki ratunkowe)
- doustni agoniści receptora β -adrenergicznego

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)

- leki zawierające efedrynę
- antagoniści receptora leukotrienowego i inhibitory 5-lipoksygenazy
- pochodne zawierające ksantynę (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia zaostrzeń)
- kromoglikan disodowy
- nie-kardioselektywni antagoniści receptorów β -adrenergicznych
- ICS (inne niż badane leki) (dozwolone w czasie okresu wprowadzającego [run-in])

Populacja**Kryteria włączenia**

- umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP
- zaostrzenia choroby w przeszłości, skutkujące kwalifikacją do terapii skojarzonej ICS/LABA
- wiek ≥ 40 lat
- kliniczna diagnoza POChP
- obecne objawy POChP > 2 lat
- ≥ 1 zaostrzenie POChP leczone doustnymi kortykosteroidami i/lub lekami przeciwbakteryjnymi w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta) i udokumentowane użycie SABA w inhalacji jako lek ratunkowy
- w czasie skryningu pomiary spirometryczne wykonywano przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamolu (albuterol) pMDI (całkowita dawka 180-200 μg)
- FEV1 $\leq 50\%$ wartości należnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- FEV1/VC $< 70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet
- ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie skryningu
- ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę, przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (run-in)

Kryteria wykluczenia

- astma w wywiadzie
- alergiczny nieżyt nosa w wieku < 40 lat
- istotne / niestabilne zaburzenie sercowo-naczyniowe
- klinicznie istotne zaburzenia oddechowe inne niż POChP
- homozygotyczny niedobór α -1 antytrypsyny lub jakiegokolwiek inne istotne klinicznie współistniejące schorzenia, które mogłyby uniemożliwić udział w badaniu lub zakłócać wyniki badania, w ocenie badacza
- konieczność dodatkowego leczenia lub zmian w swojej terapii podtrzymującej POChP lub zwiększenia leczenia ratunkowego z powodu pogorszenia objawów POChP w okresie 30 dni przed skryningiem lub okresem wprowadzającym (run-in)
- stosowanie doustnych lub oftalmologicznych kardioselektywnych antagonistów receptorów β -adrenergicznych, doustnych kortykosteroidy
- ciąża i karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia % wartość należnej FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (SD) [%]	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD) [l]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]	Rasa biała (%)
BUD/FM pMDI 320/9 N=277	63,1 (41-86)	188 (67,9%)	39,05% (11,78)	1,04 (0,42)	40,0	261 (94,2%)
BUD pMDI + FM DPI N=287	63,7 (40-84)	213 (74,2%)	39,15% (11,41)	1,05 (0,36)	42,0	264 (92,0%)
BUD pMDI N=275	63,4 (40-90)	186 (67,6%)	39,72% (12,01)	1,04 (0,40)	41,0	259 (94,2%)
FM DPI N=284	63,5 (42-89)	186 (65,5%)	39,59% (12,76)	1,02 (0,40)	40,0	262 (92,3%)

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)

PBO N=300	63,2 (40-86)	207 (69,0%)	41,28% (12,14)	1,08 (0,38)	40,0	284 (94,7%)				
Wyjściowe różnice między grupami wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami										
Przepływ chorych:	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzymanie leku	Zakończenie badania					Ukończenie badania	
				ogółem	nie spełnienie kryteriów selekcji	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji		inne
BUD/FM pMDI 320/9		277	277	39 (14,1%)	3 (1,1%)	21 (7,6%)	6 (2,2%)	4 (1,4%)	5 (1,8%)	238 (85,9%)
BUD/FM pMDI 160/9		281	281	38 (13,5%)	1 (0,3%)	20 (7,1%)	8 (2,8%)	3 (1,1%)	6 (2,1%)	243 (86,5%)
BUD pMDI + FM DPI		287	287	48 (16,7%)	4 (1,4%)	14 (4,9%)	14 (4,9%)	6 (2,1%)	10 (3,5%)	239 (83,3%)
BUD pMDI		275	275	63 (22,9%)	2 (0,7%)	26 (9,5%)	20 (7,3%)	4 (1,5%)	11 (4,0%)	212 (77,1%)
FM DPI		284	284	61 (21,5%)	4 (1,4%)	34 (12,0%)	12 (4,2%)	1 (0,4%)	10 (3,5%)	223 (78,5%)
PBO		300	300	77 (25,7%)	3 (1,0%)	28 (9,3%)	27 (9,0%)	7 (2,3%)	12 (4,0%)	223 (74,3%)
łącznie	2381	1704	1704	326 (19,1%)	17 (1,0%)	143 (8,4%)	87 (5,1%)	25 (1,5%)	54 (3,2%)	1378 (80,9%)

Wyniki**Skuteczność, N=1697**

Punkt końcowy	miara	BUD/FM pMDI	BUD pMDI + FM DPI	BUD pMDI	FM DPI	PBO
		N=277	N=287	N=275	N=284	N=300
Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]	średnia (SD)	0,09 (SD: 0,22)	0,08 (0,21)	0,01 (0,19)	0,05 (0,19)	0,01 (0,21)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,01 (-0,02; 0,05), NS	0,08 (0,04; 0,11), p<0,001	0,04 (0,00; 0,07), p<0,05	0,08 (0,04; 0,11), p<0,001
Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [l]	średnia (SD)	0,21 (SD: 0,21)	0,20 (0,23)	0,04 (0,19)	0,17 (0,19)	0,04 (0,21)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,01 (-0,02; 0,05), NS	0,08 (0,04; 0,11), p<0,001	0,04 (0,00; 0,07), p<0,05	0,17 (0,14; 0,20), p<0,001
Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku [l/min]	średnia (SD)	19,48 (33,99)	18,52 (34,08)	5,40 (31,15)	9,66 (29,15)	-0,02 (27,66)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,67 (-4,48; 5,82), NS	14,09 (8,90; 19,29), p<0,001	9,53 (4,38; 14,68), p<0,001	18,91 (13,79; 24,02), p<0,001
Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]	średnia (SD)	15,52 (34,37)	195,10 (70,35)	186,11 (65,15)	192,09 (67,05)	199,73 (66,73)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-1,31 (-6,52; 3,91), NS	12,67 (7,42; 17,92), p<0,001	7,73 (2,51; 12,94), p<0,01	15,30 (10,12; 20,48), p<0,001
Skala BCSS: średnia zmiana wyniku oceny nasilenia duszności [0-4]	średnia (SD)	-0,33 (SD: 0,58)	-0,40 (0,71)	-0,21 (0,67)	-0,23 (0,64)	-0,13 (0,59)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,05 (-0,05; 0,15), NS	-0,12 (-0,22; -0,03), p<0,05	-0,10 (-0,20; 0,00), p<0,05	-0,16 (-0,25; -0,06), p<0,001

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)						
Skala BCSS: średnia zmiana wyniku oceny nasilenia kaszlu [0–4]	średnia (SD)	-0,22 (0,65)	-0,32 (0,68)	-0,22 (0,66)	-0,21 (0,63)	-0,12 (0,63)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,07 (-0,03; 0,16), NS	-0,01 (-0,10; 0,09), NS	-0,02 (-0,12; 0,07), NS	-0,10 (-0,20; -0,01), p<0,05
Skala BCSS: średnia zmiana wyniku oceny ilości płwociny [0–4]	średnia (SD)	-0,06 (0,65)	-0,16 (0,65)	-0,08 (0,66)	-0,09 (0,65)	-0,05 (0,60)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,07 (-0,03; 0,16), NS	-0,02 (-0,11; 0,08), NS	0,00 (-0,09; 0,10), NS	-0,05 (-0,14; 0,04), NS
Średnia zmiana całkowitego wyniku skali BCSS [0–12]	średnia (SD)	-0,61 (1,60)	-0,87 (1,75)	-0,50 (1,66)	-0,51 (1,57)	-0,28 (1,53)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,19 (-0,05; 0,43), NS	-0,14 (-0,39; 0,10), NS	-0,12 (-0,36; 0,13), NS	-0,32 (-0,56; -0,08), p<0,01
Średnia zmiana wyniku oceny jakości snu [0–4]	średnia (SD)	-0,23 (0,60)	-0,32 (0,61)	-0,19 (0,64)	-0,17 (0,61)	-0,14 (0,61)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,03 (-0,06; 0,12), NS	-0,08 (-0,17; 0,01), NS	-0,09 (-0,18; 0,00), p<0,05	-0,12 (-0,21; -0,03), p<0,01
Średnia zmiana odsetka nocy bez przebudzeni [%]	średnia (SD)	11,09% (30,71)	16,47% (32,59)	9,11% (31,00)	9,51% (30,91)	5,58% (30,50)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-2,26 (-7,07; 2,55), NS	3,48 (-1,35; 8,31), NS	3,27 (-1,53; 8,07), NS	6,69 (1,94; 11,44), p<0,01
Średnia zmiana zużycia leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]	średnia (SD)	-1,04 (2,59)	-1,05 (2,93)	-0,39 (2,65)	-0,95 (2,95)	-0,14 (2,44)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-0,04 (-0,43; 0,35), NS	-0,76 (-1,16; -0,36), p<0,001	-0,22 (-0,61; 0,18), NS	-0,83 (-1,22; -0,44), p<0,001
Średnia zmiana odsetka dni bez użycia leków ratunkowych [%]	średnia (SD)	16,44% (36,91)	17,65% (35,38)	7,44% (33,83)	17,69% (35,97)	7,07% (30,61)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-0,49 p.p. (-5,78; 4,80), NS	10,09 p.p. (4,75; 15,43), p<0,001	0,19 p.p. (-5,11; 5,50), NS	9,10 p.p. (3,84; 14,36), p<0,001
Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ	średnia (SD)	-4,32 (12,17)	-4,46 (14,28)	-1,75 (13,15)	-1,24 (11,35)	-1,02 (12,41)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		0,09 (-1,98; 2,15), NS	-2,42 (-4,52; -0,31), p<0,05	-2,56 (-4,66; -0,47), p<0,05	-3,12 (-5,20; -1,04), p<0,01
Średnia zmiana wyniku domeny oceniającej objawy, kwestionariusz SGRQ	średnia (SD)	-7,38 (20,10)	-5,73 (21,71)	-3,19 (19,15)	-2,67 (18,51)	-1,27 (19,98)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-0,86 (-3,84; 2,12), NS	-3,14 (-6,18; -0,11), p<0,05	-3,39 (-6,40; -0,37), p<0,05	-5,49 (-8,50; -2,47), p<0,001
Średnia zmiana wyniku domeny oceniającej aktywność, kwestionariusz SGRQ	średnia (SD)	-4,37 (14,06)	-3,45 (16,86)	-0,55 (14,22)	-1,27 (13,85)	-1,01 (15,25)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		-0,87 (-3,30; 1,56), NS	-3,43 (-5,89; -0,97), p<0,01	-2,71 (-5,18; -0,24), p<0,05	-2,95 (-5,41; -0,49), p<0,05
Średnia zmiana wyniku domeny oceniającej wpływ na życie, kwestionariusz SGRQ	średnia (SD)	-3,41 (14,02)	-4,64 (15,55)	-1,81 (15,31)	-0,69 (13,65)	-1,51 (14,12)
	MD (95% CI) vs BUD/FM pMDI		1,02 (-1,28; 3,32), NS	-1,72 (-4,05; 0,61), NS	-2,16 (-4,50; 0,18), NS	-1,97 (-4,29; 0,34), NS

Bezpieczeństwo, N=1697

	BUD/FM pMDI	BUD pMDI + FM DPI	BUD pMDI	FM DPI	PBO
	N=277	N=287	N=275	N=284	N=300
Średni czas ekspozycji (SD) [dni]	166,5 (41,3)	164,6 (40,3)	157,1 (51,3)	156,3 (53,2)	150,0 (60,2)
AEs	159 (57,4%)	142 (49,5%)	158 (57,5%)	161 (56,7%)	152 (50,7%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	16 (6,9%)	13 (4,5%)	25 (9,1%)	32 (11,3%)	25 (8,3%)

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

SHINE (Tashkin 2008, NCT00206154)					
Zgony	3 (1,1%)	0	2 (0,7%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
TRAEs	24 (8,7%)	17 (5,9%)	22 (8,0%)	22 (7,7%)	18 (6,0%)
SAEs	31 (11,2%)	26 (9,1%)	26 (9,5%)	23 (8,1%)	25 (8,3%)
AEs związane z zapaleniem płuc (pneumonia)	3 (1,1%)	3 (1,0%)	5 (1,8%)	5 (1,8%)	4 (1,3%)
Zapalenie płuc	3 (1,1%)	3 (1,0%)	5 (1,8%)	3 (1,1%)	3 (1,0%)
Odoskrzelowe zapalenie płuc	0	0	0	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Pneumokokowe zapalenie płuc	0	0	0	1 (0,4%)	0
Potencjalne zakażenia płuc inne niż zapalenie płuc (ogółem)	21 (7,6%)	18 (6,3%)	17 (6,2%)	13 (4,6%)	10 (3,3%)
Zapalenie oskrzeli (etiologia "zapalenia oskrzeli" może być zakaźna lub niezakaźna)	18 (6,5%)	15 (5,2%)	13 (4,7%)	11 (3,9%)	9 (3,0%)
Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,4%)	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0	0	2 (0,7%)	0	0
Zakażenie płuc	0	0	1 (0,4%)	0	0
Uwagi					

- w analizie nie uwzględniono grupy **BUD/FM pMDI 160/9 µg BID**, nie przedstawiono więc wyników z tej grupy
- randomizacja: blokowa, generowana komputerowo
- zaślepienie: podwójne z podwójnym maskowaniem
- pomiary spirometryczne wykonywane zgodnie z rekomendacjami ATS; pomiary wykonywano rano m.w. w tym samym czasie ($\pm 1h$) na każdej wizycie, ok 12h po poprzedniej dawce leku
- 30% pacjentów z Polski

16.8.1.3 SUN

Tabela 78. Charakterystyka (critical appraisal) badania *SUN*.

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą i kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	237 (USA, Europa, Meksyk)		Sponsor
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	tak, oszacowano, że należy włączyć 400 chorych do każdej z grup by z 90% mocą wykryć 30% zmniejszenie częstości zaostrzeń pomiędzy grupami; taka wielkość próby umożliwiła wykrycie różnicy 0,10 l w FEV1 z mocą >95%		
Analiza statystyczna	analiza skuteczności w populacji ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi dla ≥ 1 pierwszorzędowego punktu końcowego po procesie randomizacji analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi po procesie randomizacji przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)**Punkty końcowe****Pierwszorządowe:**

- Wartość FEV1 przed podaniem leku i 1h po podaniu

Drugorzędowe punkty oceny czynności płuc:

- wartość FVC przed podaniem leku i 1h po podaniu
- poranny i wieczorny pomiar PEF (mierzony przed podaniem leku)
- 12-h pomiar FEV1 – obliczany jako AUC pomiędzy FEV1 12h po podaniu leku i przed podaniem leku,
- maksymalny FEV1 (w czasie 12h pomiarów)
- FEV1 po 12h po podaniu leku

Pozostałe drugorzędowe punkty:

- ocena duszności – codzienna ocena nasilenia duszności na podstawie skali BCSS; zmiana wyniku o $\geq 0,2$ jednostki uznawana za zmianę istotną klinicznie (MID)
- HRQoL – za pomocą kwestionariusza SGRQ; MID ≥ 4
- Zaostrzenia POChP – zdefiniowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub hospitalizacji
- Samodzielna ocena objawów (kaszel, plwocina, sen, użycie leków ratunkowych) – skala BCSS
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Etapy badania: skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (*run-in*), randomizacja (2 wizyty), 52-tyg. (12 mies.) okres leczenia (8 kolejnych wizyt: 1, 2, 4, 6, 9 i 12 mies. po randomizacji) i kontrola telefoniczna (30 dni po ostatniej wizycie kontrolnej).

Okres wprowadzający (*run-in*): kontynuacja monoterapii ICS (jeśli wcześniej stosowano monoterapię ICS lub skojarzenie z LABA), i bromek ipratropium w stabilnych dawkach u chorych otrzymujących wcześniej leki antycholinergiczne; Albuterol (salbutamol) dozwolone jako leki ratunkowe przez cały okres badania.

Po zakończeniu okresu wprowadzającego (2 wizyty) zakończono terapię ICS i w razie konieczności chorzy otrzymywali dozwolone w badaniu leki ratunkowe (Albuterol [salbutamol]).

Na 2 wizycie chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje

- **BUD/FM pMDI:** 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID
- **BUD/FM pMDI:** 80/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 160/9 μg) BID – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie ze względu na nieprawidłowe dawkowanie (stosunek BUD/FM w niewłaściwej proporcji)
- **FM DPI** (Oxis® Turbuhaler®, AstraZeneca, Lund, Szwecja) 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID
- **placebo** BID

Dodatkowe leczenie:Dozwolone:

- leki przeciwkaszlowe i mukolityczne nie zawierające efedryny (lub innych substancji rozszerzających oskrzela)
- kortykosteroidy donosowe
- bromek ipratropium nie w nebulizacji w stabilnej dawce (dozwolone jeśli chory stosował leki antycholinergiczne przed badaniem; podanie zabronione w czasie 8h przed każdą wizytą)
- doustni lub oftalmologiczni kardioselektywni antagoniści receptorów β -adrenergicznych (dozwolone jeśli chory stosował antagonistów receptorów β -adrenergicznych w stałej dawce przez 6 mies. przed skryningiem [1wizyta] bez objawów skurczu oskrzeli)
- salbutamolu jako lek ratunkowy (dostarczony w badaniu) (podanie zabronione w czasie 6h przed każdą wizytą)

Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:

- kortykosteroidy doustne i pozajelitowe (bez preparatów depot)
- ksantyny w krótkotrwałym leczeniu
- zwiększone stosowanie wziewnych agonistów receptora β -adrenergicznego
- agoniści receptora β -adrenergicznego i bromek ipratropium w nebulizacji

Zabronione:

- długodziałające leki antycholinergiczne
- wziewne LABA (inne niż badane leki)

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)

- wziewne SABA (inne niż salbutamolu [albuterol] jako leki ratunkowe)
- doustni agoniści receptora β -adrenergicznego
- leki zawierające efedrynę
- antagoniści receptora leukotrienowego i inhibitory 5-lipoksygenazy
- pochodne zawierające ksantynę (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia zaostrzeń)
- kromoglikan disodowy
- nie-kardioselektywni antagoniści receptorów β -adrenergicznych
- ICS (inne niż badane leki) (dozwolone w czasie okresu wprowadzającego [run-in])

Populacja**Kryteria włączenia**

- umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP
- zaostrzenia choroby w przeszłości, skutkujące kwalifikacją do terapii skojarzonej ICS/LABA
- wiek ≥ 40 lat
- kliniczna diagnoza POChP z objawami >2 lat
- ≥ 1 zaostrzenie POChP leczone doustnymi kortykosteroidami i/lub lekami przeciwbakteryjnymi w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta) i udokumentowane użycie SABA w inhalacji jako lek ratunkowy
- w czasie skryningu pomiary spirometryczne wykonywano przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamolu (albuterol) pMDI (całkowita dawka 180-200 μg)
- FEV1 $\leq 50\%$ wartości należytnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- FEV1/VC $< 70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet
- ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie skryningu
- ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę, przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (run-in)

Kryteria wykluczenia

- astma w wywiadzie
- alergiczny nieżyt nosa w wieku < 40 lat
- istotne / niestabilne zaburzenie sercowo-naczyniowe
- klinicznie istotne zaburzenia oddechowe inne niż POChP
- homozygotyczny niedobór α -1 antytrypsyny lub jakiegokolwiek inne istotne klinicznie współistniejące schorzenia, które mogłyby uniemożliwić udział w badaniu lub zakłócać wyniki badania, w ocenie badacza
- konieczność dodatkowego leczenia lub zmian w swojej terapii podtrzymującej POChP lub zwiększenia leczenia ratunkowego z powodu pogorszenia objawów POChP w okresie 30 dni przed skryningiem lub okresem wprowadzającym (run-in)
- stosowanie doustnych lub oftalmologicznych kardioselektywnych antagonistów receptorów β -adrenergicznych, doustnych kortykosteroidy
- ciąża i karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia czasu obecności objawów (SD) [miesiące]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (SD)
BUD/FM pMDI 320/9 N=494	63,2 (40–83)	308 (62,3%)	457 (92,5%)	125 (80,6)	40,0	1,0 (0,4)
FM DPI N=495	62,9 (41–88)	323 (65,3%)	457 (92,3%)	135 (87,2)	40,0	1,0 (0,4)
PBO N=481	62,9 (40–84)	314 (65,3%)	441 (91,7%)	127 (84,5)	40,0	1,1 (0,4)

Wyjściowe różnice większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)

między grupami grupami; z wyj. większej średniej odwracalności w pomiarach spirometrycznych w grupie BUD/FM 320/9 (19,9%), BUD/FM 160/9 (20,7%) i placebo (19,5%) vs formoterol (16,9%)

Przeływ chorych:	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzymanie leku	Zakończenie badania						Ukończenie badania
				ogółem	nie spełnienie kryteriów selekcji	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
BUD/FM pMDI 320/9		494	494	134 (27,1%)	10 (2,0%)	60 (12,1%)	41 (8,3%)	9 (1,8%)	14 (2,8%)	360 (72,9%)
BUD/FM pMDI 160/9		494	494	143 (28,9%)	8 (1,6%)	65 (13,1%)	45 (9,1%)	12 (2,4%)	13 (2,6%)	351 (71,0%)
FM DPI		495	495	157 (31,7%)	14 (2,8%)	65 (13,1%)	52 (10,5%)	12 (2,4%)	14 (2,8%)	338 (68,3%)
PBO		481	481	175 (36,4%)	10 (2,1%)	65 (13,5%)	77 (16,0%)	13 (2,7%)	10 (2,1%)	306 (63,6%)
łącznie	2816	1964	1964	609 (31,0%)	42 (2,1%)	255 (13,0%)	215 (10,9%)	46 (2,3%)	51 (2,6%)	1355 (69,0%)

Wyniki**Skuteczność, N=1964**

	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; dzień randomizacji [l]	0,20 (SD: 0,21); N=121	0,12 (SD: 0,15); p<0,05, N=124	0,03 (SD: 0,15); p<0,05, N=125
Średnia zmiana uśrednionego 12-godzinnego FEV1 po podaniu leku; koniec leczenia [l]	0,19 (SD: 0,32); N=121	0,10 (SD: 0,20); p<0,05, N=124	-0,00 (SD: 0,21); p<0,05, N=125
Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; dzień randomizacji [l]	0,14 (SD: 0,25); N=121	0,04 (SD: 0,15); p<0,05, N=124	0,02 (SD: 0,19); p<0,05, N=125
Średnia zmiana FEV1 12h po podaniu leku; koniec leczenia [l]	0,12 (SD: 0,31); N=121	0,03 (SD: 0,21); p<0,05, N=124	-0,02 (SD: 0,26); p<0,05, N=125
Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]	20,7 (SD: 39,5); N=487	9,8 (SD: 35,9); p<0,05, N=489	1,9 (SD: 33,5); p<0,05, N=466
Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]	17,3 (SD: 39,7); N=486	6,9 (SD: 35,9); p<0,05, N=484	1,2 (SD: 34,5); p<0,05, N=466
Całkowity wynik skali BCSS [0-12]	-0,8 (SD: 1,8); N=489	-0,6 (SD: 1,6); p<0,05, N=489	-0,3 (SD: 1,7); p<0,05, N=467
Wynik oceny nasilenia duszności [0-4]	-0,37 (SD: 0,66); N=489	-0,29 (SD: 0,62); p<0,05, N=489	-0,16 (SD: 0,64); p<0,05, N=467
Wynik oceny nasilenia kaszlu [0-4]	-0,29 (SD: 0,71); N=489	-0,23 (SD: 0,67); p<0,05, N=489	-0,15 (SD: 0,68); p<0,05, N=467
Wynik oceny ilości plwociny [0-4]	-0,15 (SD: 0,74); N=489	-0,10 (SD: 0,68); NS, N=489	-0,04 (SD: 0,66); p<0,05, N=467
Wynik oceny jakości snu [0-4]	-0,3 (SD: 0,7); N=489	-0,2 (SD: 0,7); p<0,05, N=489	-0,1 (SD: 0,7); p<0,05, N=463
Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]	11,8% (SD: 32,1); N=489	10,7% (SD: 33,9); NS, N=489	4,6% (SD: 32,9); p<0,05, N=463
Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]	-1,1 (SD: 2,7); N=490	-0,8 (SD: 2,7); p<0,05, N=489	0,1 (SD: 2,6); p<0,05, N=467

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)

Całkowity wynik SGRQ	-3,9 (SD: 13,5), N=442	-2,9 (SD: 13,3); NS, N=446	-1,5 (SD: 12,7); p<0,05, N=408
Wynik domeny oceniającej objawy	-7,9 (SD: 19,9); N=461	-4,6 (SD: 19,9); p<0,05, N=460	-2,8 (SD: 19,2); p<0,05, N=431
Wynik domeny oceniającej aktywność	-2,3 (SD: 14,9); N=452	-2,1 (SD: 15,0); NS, N=454	-0,5 (SD: 15,5); p<0,05, N=415
Wynik domeny oceniającej wpływ na życie	-3,6 (SD: 16,4); N=458	-2,8 (SD: 15,8); N=458	-1,4 (SD: 15,0); p<0,05, N=421

Bezpieczeństwo, N=1964

	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
	N=494	N=495	N=481
≥1 AE	322 (65,2%)	299 (60,4%)	268 (55,7%)
≥1 SAE	77 (15,6%)	88 (17,8%)	58 (12,1%)
Zgony ogółem	8 (1,6%)	6 (1,2%)	8 (1,7%)
▪ Zgony (w czasie okresu leczenia)	3 (0,6%)	2 (0,4%)	4 (0,8%)
▪ Zgony (≥2 dni po zakończeniu leczenia)	5 (1,0%)	4 (0,8%)	4 (0,8%)
≥1 TRAE	63 (12,8%)	42 (8,5%)	30 (6,2%)
▪ Kandydoza jamy ustnej	22 (4,5%)	0	6 (1,2%)
▪ Zaostrzenie POChP	5 (1,0%)	12 (2,4%)	10 (2,1%)
▪ Chrypka	13 (2,6%)	1 (0,2%)	0
▪ Skurcze mięśni	5 (1,0%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)
▪ Duszności	1 (0,2%)	3 (0,6%)	3 (0,6%)
▪ Przedwczesny skurcz komorowy	3 (0,6%)	1 (0,2%)	0
▪ Zapalenie oskrzeli	3 (0,6%)	2 (0,4%)	0
▪ Kaszel	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0
▪ Bezsenność	0	0	3 (0,6%)
▪ Ból gardła i krtani	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
▪ Migotanie przedsionków	1 (0,2%)	2 (0,4%)	0
▪ Zaćma	0	0	1 (0,2%)
▪ Zawroty głowy	0	1 (0,2%)	0
▪ Ból głowy	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)
▪ Zapalenie krtani	2 (0,4%)	0	0
▪ Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0	2 (0,4%)	1 (0,2%)
▪ Drżenie samoistne	3 (0,6%)	0	0
▪ Tachykardia komorowa	2 (0,4%)	0	0
AEs związane z zapaleniem płuc (pneumonia)	20 (4,0%)	17 (3,4%)	24 (5,0%)
Zapalenie płuc	15 (3,0%)	17 (3,4%)	23 (4,8%)
Odoskrzelowe zapalenie płuc	2 (0,4%)	0	1 (0,2%)

SUN (Rennard 2009, NCT00206167)			
Płatowe zapalenie płuc	2 (0,4%)	0	0
Gronkowce zapalenie płuc	1 (0,2%)	0	0
Potencjalne infekcje płuc inne niż zapalenie płuc (ogółem)	40 (8,1%)	35 (7,1%)	30 (6,2%)
Zapalenie oskrzeli	24 (4,9%)	24 (4,8%)	18 (3,7%)
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	6 (1,2%)	5 (1,0%)	3 (0,6%)
Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych	7 (1,4%)	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	1 (0,2%)	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Obturacyjne przewlekłe zapalenie oskrzeli z ostrym zaostrzeniem	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Zapalenie oskrzeli (przewlekłe)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Zespół zatokowo-oskrzelowy (<i>sinubronchitis</i>)	0	0	1 (0,2%)
Zapalenie tchawicy i oskrzeli	0	0	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	56 (11,3%)	61 (12,3%)	60 (12,5%)
▪ Zaostrzenie POChP	20 (4,0%)	36 (7,3%)	29 (6,0%)
▪ Duszności	4 (0,8%)	3 (0,6%)	7 (1,5%)
▪ Zapalenie płuc	1 (0,2%)	1 (0,2%)	6 (1,2%)
▪ Zapalenie oskrzeli	1 (0,2%)	2 (0,4%)	3 (0,6%)
▪ Kandydoza jamy ustnej	2 (0,4%)	0	0
▪ Przedwczesny skurcz komorowy	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
▪ Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,2%)	0	2 (0,4%)
▪ Kaszel	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)
▪ Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
▪ Skurcze mięśni	3 (0,6%)	0	0
▪ Zawał mięśnia sercowego	0	0	0
▪ Tachykardia komorowa	2 (0,4%)	0	0

Uwagi

- w analizie nie uwzględniono grupy **BUD/FM pMDI 160/9 µg BID**, nie przedstawiono więc wyników z tej grupy
- **randomizacja**: blokowa, generowana komputerowo
- **zaślepienie**: podwójne z podwójnym maskowaniem
- pomiary spirometryczne wykonywane zgodnie z rekomendacjami ATS; pomiary wykonywano rano m.w. w tym samym czasie ($\pm 1h$) na każdej wizycie, ok 12h po poprzedniej dawce leku

16.8.1.4 Celli 2011

Tabela 79. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Celli 2011*.

Celli 2011 – dodatkowa analiza do badań SHINE i SUN	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z ak-

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Celli 2011 – dodatkowa analiza do badań SHINE i SUN			
	tywną kontrolą i kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe		Sponsor
Okres obserwacji	6 i 12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	nie, do analizy włączono chorych, którzy ukończyli badania SHINE i SUN i wyrazili zgodę na wykonanie serii testów spirometrycznych		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [ml] Odwracalność FEV1 – % chorych, którzy uzyskali poprawę FEV1 o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w stos. do wartości przed podaniem leku, w czasie 30 min lub 60 min po podaniu leku w dniu randomizacji 		
Interwencja i komparatory			

- Interwencja została opisana w indywidualnych tabelach do badań SHINE i SUN

Populacja	
Kryteria selekcji	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria selekcji zostały opisane w indywidualnych tabelach do badań SHINE i SUN
Wyjściowa charakterystyka włączonej populacji	<p>Spośród 1378 chorych, którzy ukończyli badanie SHINE, 618 uwzględniono w analizie: BUD/FM pMDI N=101, BUD/FM pMDI + FM DPI N=107, BUD pMDI N=96, FM DPI N=104, PBO N=108. Spośród 1355 chorych, którzy ukończyli badanie SUN, 491 uwzględniono w analizie: BUD/FM pMDI N=121, FM DPI N=124, PBO N=125. Analiza uwzględniała pacjentów włączonych do serii testów spirometrycznych.</p> <p>Wyjściowe charakterystyki populacji uwzględnionej w analizie były podobne do populacji ogólnej w każdym z badań.</p>

Wyniki				
Skuteczność, N=1964				
		BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
Średnia zmiana FEV1 1h po podaniu leku [ml]	Populacja ogólna	230, N=217	180, N=227	50, N=230
	Umiarkowana POChP	340, N=47	200, N=51	90, N=57
	Ciężka POChP	210, N=110	200, N=125	40, N=125
	Bardzo ciężka POChP	170, N=60	110, N=51	20, N=48
Średnia zmiana FVC 1h po podaniu leku [ml]	Populacja ogólna	400, N=216	350, N=225	100, N=227
	Umiarkowana POChP	420, N=47	310, N=51	210, N=57
	Ciężka POChP	360, N=110	370, N=123	50, N=122
	Bardzo ciężka POChP	450, N=59	330, N=51	80, N=48
	Podgrupa	BUD/FM pMDI	FM DPI	PBO
Odwracalność FEV1	Populacja ogólna	144*/216 (66,7%)	128*/225 (56,9%)	42*/227 (18,5%)
	Umiarkowana POChP	34*/47 (72,3%)	22*/51 (43,1%)	15*/57 (26,3%)
	Ciężka POChP	67*/110 (60,9%)	74*/123 (60,2%)	17*/122 (13,9%)

Celli 2011 – dodatkowa analiza do badań SHINE i SUN							
Odwracalność IC	Bardzo ciężka POChP		43*/59 (72,9%)		32*/51 (62,8%)		10*/48 (20,8%)
	Populacja ogólna		103*/188 (54,8%)		103*/206 (50,0%)		58*/207 (28,0%)
	Umiarkowana POChP		20*/42 (47,6%)		16*/47 (34,0%)		15*/51 (29,4%)
	Ciężka POChP		53*/96 (55,2%)		63*/116 (54,3%)		29*/111 (26,1%)
	Bardzo ciężka POChP		30*/50 (60,0%)		24*/43 (55,8%)		14*/45 (31,1%)
Odwracalność FVC	Populacja ogólna		129*/220 (58,6%)		129*/228 (56,6%)		36*/233 (15,5%)
	Umiarkowana POChP		38*/49 (77,6%)		28*/51 (54,9%)		13*/57 (22,8%)
	Ciężka POChP		63*/110 (57,3%)		81*/125 (64,8%)		20*/126 (15,9%)
	Bardzo ciężka POChP		28*/61 (45,9%)		20*/52 (38,5%)		3*/49 (6,1%)
	Badanie	Okres obserwacji	BUD/FM pMDI	FM DPI	BUD pMDI	BUD pMDI + FM DPI	PBO
Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku (SD) [l]	SHINE	6 mies.	1,00 (0,41)	1,06 (0,40)	1,01 (0,39)	0,98 (0,36)	1,08 (0,35)
	SUN	12 mies.	1,02 (0,40)	1,00 (0,38)			1,02 (0,43)
≥15% poprawa FEV1 w czasie randomizacji	SHINE	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	74 (74,7)	72 (69,2)	29 (30,2)	74 (69,2)
		mediana czasu [min]	12 mies.	6,8	9,0	dane niedostępne†	6,2
	SUN	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	98 (81,0)	90 (72,6)		
		mediana czasu [min]	12 mies.	4,2	6,0		
≥15% poprawa FEV1 w na końcu leczenia	SHINE	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	68 (67,3)	56 (53,8)	33 (34,4)	66 (61,7)
		mediana czasu [min]	12 mies.	4,3	18,6	dane niedostępne†	10,8
	SUN	% chorych z odpowiedzią	6 mies.	88 (72,7)	74 (59,7)		
		mediana czasu [min]	12 mies.	4,5	16,3		

† dane niedostępne, ponieważ <50% chorych uzyskało 15% poprawę w ciągu pierwszych 60 minut po podaniu interwencji

Uwagi

- w analizie nie uwzględniono grupy BUD/FM pMDI 160/9 µg BID, nie przedstawiono więc wyników z tej grupy

16.8.1.5 Sharafkhaneh 2012

Tabela 80. Charakterystyka (critical appraisal) badania Sharafkhaneh 2012.

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)			
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	180 (USA 106 ośrodków, Ameryka Środkowa i Południowa 53 ośrodki i Południowa Afryka 21 ośrodków)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	tak, oszacowano, że należy włączyć 400 chorych do każdej z grup by z 90% mocą wykryć zmniejszenie częstości zaostrzeń z 1,07 do 0,74 pomiędzy grupami		
Analiza statystyczna	<p><u>analiza skuteczności</u> w populacji ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi dla ≥ 1 punktu końcowego po procesie randomizacji</p> <p><u>analiza bezpieczeństwa</u> w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku z dostępnymi danymi po procesie randomizacji</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia POChP – zdefiniowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub hospitalizacji; użycie antybiotyków w POChP lub potencjalnie powiązanych stanach klinicznych (np. zakażenia układu oddechowego) nie wchodziły w skład definicji zaostrzenia (w analizie post-hoc uwzględniono je w dodatkowych analizach) <p>Drugorzędowe punkty oceny czynności płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia zmiany wartości FEV1, FVC poranny i wieczorny pomiar PEF (mierzony przed podaniem leku) <p>Pozostałe drugorzędowe punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena duszności – skala MMRC – codzienna ocena nasilenia duszności na podstawie skali BCSS; zmiana wyniku o $\geq 0,2$ jednostki uznawana za zmianę istotną klinicznie (MID) HRQoL – za pomocą kwestionariusza SGRQ; MID ≥ 4 Test wysiłkowy – 6-minutowy test marszu Samodzielna ocena objawów (kaszel, plwocina, sen, użycie leków ratunkowych) – skala BCSS Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			

Etapy badania: skryning (1 wizyta), 2-tyg. okres wprowadzający (*run-in*), randomizacja (2 wizyty), 52-tyg. (12 mies.) okres leczenia (wizyty 3-9) i kontrola telefoniczna (2 tyg. po zakończeniu leczenia).

Przed okresem wprowadzającym (*run-in*) przerywano stosowanie: obecnych leków na POChP z wyjątkiem ICS, w tym LABA, SABA, krótko- lub długodziałające leki antycholinergiczne, doustne $\beta 2$ -agoniści o spowolnionym uwalnianiu, pochodnych ksantyn (np. teofilina), antagoniści leukotrienu lub inhibitory syntazy, leki zawierające efedrynę; chorzy otrzymujący uprzednio leczenie skojarzone ICS/LABA mieli wprowadzaną monoterapię ICS w porównywalnej dawce.

Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup: dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje

- BUD/FM pMDI:** 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID
- BUD/FM pMDI:** 80/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 160/9 μg) BID – grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie ze względu na nieprawidłowe dawkowanie (stosunek BUD/FM w niewłaściwej proporcji)
- FM DPI** 4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje (całkowita dawka 9 μg) BID

Stosowanie albuterolu zabronione w czasie 6h przed pomiarem PEF.

Dodatkowe leczenie:

Dozwolone:

- albuterol pMDI 90 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje w razie konieczności jako lek ratunkowy w czasie skryningu, okresu wprowadzającego i całego badania (podanie zabronione w czasie 6h przed pomiarem PEF)

Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)

- kortykosteroidy doustne i pojedyncze podanie pozajelitowych kortykosteroidów (bez preparatów depot)
- ksantyny
- agoniści receptora β -adrenergicznego i bromek ipratropium w inhalacji lub nebulizacji

Zabronione:

- wziewne LABA
- wziewne kortykosteroidy
- SABA (inne niż badane leki)
- doustni β 2-agoniści
- leki zawierające efedrynę
- antagoniści receptora leukotrienowego i inhibitory 5-lipoksygenazy
- nie-kardioselektywni antagoniści receptorów β -adrenergicznych
- silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol)

Populacja													
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP • zaostrzenia choroby w przeszłości, skutkujące kwalifikacją do terapii skojarzonej ICS/LABA • wiek ≥ 40 lat • kliniczna diagnoza POChP z objawami >2 lat • ≥ 1 zaostrzenie POChP wymagające podania systemowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków w okresie 1-12 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta) i udokumentowane użycie SABA w inhalacji jako lek ratunkowy • w czasie skryningu pomiary spirometryczne wykonywano przed i 15-30 min po podaniu 2 inhalacji salbutamolu (albuterol) pMDI (całkowita dawka 180-200 μg) • FEV1 $\leq 50\%$ wartości należytnej, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • FEV1/VC $<70\%$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet • ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie skryningu • ≥ 2 punkty dziennie w skali BCSS oceniającej bezdech, kaszel i plwocinę, przez przynajmniej połowę 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (<i>run-in</i>) 												
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • aktualne, w przeszłości (w czasie poprzedzających 60 dni) lub planowany udział w programie rehabilitacji płuc POChP • stosowanie doustnych kortykosteroidów • zaostrzenie POChP lub jakakolwiek inna istotna klinicznie diagnoza w okresie między skryningiem a randomizacją (wizyta 1-3) • astma w wywiadzie • alergiczny nieżyt nosa w wieku <40 lat • istotne / niestabilne zaburzenie sercowo-naczyniowe • klinicznie istotne zaburzenia oddechowe inne niż POChP • homozygotyczny niedobór α-1 antytrypsyny lub jakiegokolwiek inne istotne klinicznie współistniejące schorzenia, które mogłyby uniemożliwić udział w badaniu lub zakłócać wyniki badania, w ocenie badacza • konieczność dodatkowego leczenia lub zmian w swojej terapii podtrzymującej POChP lub zwiększenia leczenia ratunkowego z powodu pogorszenia objawów POChP w okresie 30 dni przed skryningiem lub okresem wprowadzającym (<i>run-in</i>) • stosowanie doustnych lub oftalmologicznych kardioselektywnych antagonistów receptorów β-adrenergicznych, doustnych kortykosteroidy • ciąża i karmienie piersią 												
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Średni wiek (zakres) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Rasa biała, n (%)</th> <th>Średnia czasu obecności objawów (SD) [miesiące]</th> <th>Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]</th> <th>Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia czasu obecności objawów (SD) [miesiące]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (SD)						
Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia czasu obecności objawów (SD) [miesiące]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkoleta]	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (SD)								

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)

BUD/FM pMDI 320/9 N=407	63,8 (40-86)	262 (64,4%)	338 (83,0%)	126 (86,7)	46	1,01 (0,43), N=404
FM DPI N=403	62,5 (40-87)	229 (56,8%)	332 (82,4%)	120 (86,5)	43	0,97 (0,40), N=400
Wyjściowe różnice między grupami	większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między grupami					

Przebieg chorych:	Włączenie do badania	Poddanie randomizacji	Otrzyma- nie leku	Zakończenie badania						Ukończenie badania
				ogółem	poważne naruszenie protokołu	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
BUD/FM pMDI 320/9		407	407	117 (28,7%)	4 (1,0%)	39 (9,6%)	45 (11,1%)	8 (2,0%)	21 (5,2%)	290 (71,2%)
BUD/FM pMDI 160/9		408	408	118 (28,9%)	7 (1,7%)	40 (9,8%)	49 (12,0%)	10 (2,4%)	12 (2,9%)	290 (71,1%)
FM DPI		404	404	133 (32,9%)	8 (2,0%)	50 (12,4%)	52 (12,9%)	6 (1,5%)	17 (4,2%)	271 (67,1%)
łącznie	2183	1219	1219	368 (30,2%)	19 (1,6%)	129 (10,6%)	146 (12,0%)	24 (2,0%)	50 (4,1%)	851 (69,8%)

Wyniki**Skuteczność, N=811**

	BUD/FM pMDI	FM DPI
Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]	0,07 (SD: 0,01), N=399	0,04 (SD: 0,01), N=399, p<0,05
Średnia zmiana FVC przed podaniem leku [l]	0,08 (SD: 0,02), N=399	0,06 (SD: 0,02), N=399
Liczba chorych z ≥1 zaostreniem POChP, n (%)	169 (41,8%)	182 (45,2%)
Liczba zaostrzeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji) na pacjento-rok leczenia	0,700 (SE: 0,084), N=404	1,072 (SE: 0,119), N=403
Liczba zaostrzeń wymagających podania doustnych kortykosteroidów na pacjento-rok leczenia	0,680 (SE: 0,082), N=404	1,043 (SE: 0,116), N=403; RR=0,652 (95% CI: 0,533; 0,797), p<0,001
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji na pacjento-rok leczenia	0,106 (SE: 0,014), N=404	0,144 (SE: 0,016), N=403; RR=0,732 (95% CI: 0,522; 1,026); p=0,070
Średnia zmiana w porannej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]	21,2 (SD: 3,11), N=399	16,7 (SD: 3,09), N=389
Średnia zmiana w wieczornej wartości PEF przed podaniem leku (SD) [l/min]	18,6 (SD: 3,06), N=400	14,6 (SD: 3,03), N=393
Całkowity wynik skali BCSS [0–12]	-1,06 (SD: 0,12), N=401	-0,96 (SD: 0,12), N=398
Wynik oceny nasilenia duszności [0–4]	-0,39 (SD: 0,05), N=401	-0,29 (SD: 0,05), N=398, p<0,05
Wynik oceny nasilenia kaszlu [0–4]	-0,42 (SD: 0,05), N=401	-0,41 (SD: 0,05), N=398, NS
Wynik oceny ilości plwociny [0–4]	-0,25 (SD: 0,04), N=401	-0,27 (SD: 0,04), N=398, NS

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)		
Wynik oceny jakości snu [0–4]	-0,32 (SD: 0,04), N=400	-0,24 (SD: 0,04), N=395, p<0,05
Odsetek nocy bez przebudzeń [%] [noce z oceną jakości snu 0]	10,1% (SD: 2,26), N=401	6,7% (SD: 2,23), N=399, NS
Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]	-1,5 (SD: 0,26), N=401	-0,5 (SD: 0,26), N=399, p<0,01
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]	13,1% (SD: 2,25), N=401	7,5% (SD: 2,23), N=399, p<0,01
Całkowity wynik SGRQ	-7,2 (SD: 1,18), N=375	-5,9 (SD: 1,17), N=357
Wynik domeny oceniającej objawy	-14,5 (SD: 1,58), N=375	-11,8 (SD: 1,56), N=360
Wynik domeny oceniającej aktywność	-6,8 (SD: 1,30), N=376	-5,6 (SD: 1,29), N=358
Wynik domeny oceniającej wpływ na życie	-5,6 (SD: 1,37), N=376	-4,5 (SD: 1,36), N=360
Bezpieczeństwo, N=810		
	BUD/FM pMDI	FM DPI
AEs ogółem	308/407 (75,7%)	304/403 (75,4%)
Zaostrzenie POChP	85/407 (20,9%)	95/403 (23,6%)
Zapalenie nosa i gardła	31/407 (7,6%)	41/403 (10,2%)
Zapalenie oskrzeli	37/407 (9,1%)	28/403 (6,9%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	21/407 (5,2%)	14/403 (3,5%)
Zapalenie zatok	18/407 (4,4%)	20/403 (5,0%)
Ból pleców	21/407 (5,2%)	21/403 (5,2%)
Ból głowy	56/407 (13,8%)	43/403 (10,7%)
Grypa	29/407 (7,1%)	25/403 (6,2%)
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	18/407 (4,4%)	17/403 (4,2%)
Nadciśnienie tętnicze	21/407 (5,2%)	9/403 (2,2%)
Zgony	7/407 (1,7%)	10/403 (2,5%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	35/407 (8,6%)	47/403 (11,7%)
SAEs	49/605 (8,1%)	63/613 (10,3%)
TRAEs	25/605 (4,1%)	19/613 (3,1%)
▪ Kandydoza jamy ustnej	11/605 (1,8%)	9/613 (1,5%)
AEs związane z zapaleniem płuc	26/407 (6,4%)	11/403 (2,7%)
▪ Zapalenie płuc	5/407 (1,2%)	0/403 (0,0%)
▪ Odoskrzelowe zapalenie płuc	1/407 (0,2%)	0/403 (0,0%)
▪ Płatowe zapalenie płuc	2/407 (0,5%)	2/403 (0,5%)
▪ Bakteryjne zapalenie płuc	18/407 (4,4%)	9/403 (2,2%)
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0/407 (0,0%)	1/403 (0,2%)
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> w analizie nie uwzględniono grupy BUD/FM pMDI 160/9 µg BID, nie przedstawiono więc wyników z tej grupy <u>randomizacja</u>: generowana komputerowo, alokacja do grup sekwencyjna za pomocą IVRS <u>zaślepienie</u>: podwójne z podwójnym maskowaniem; wszystkie leki dostarczone w zaślepionych zestawach; chorzy dosta- 		

Sharafkhaneh 2012 (NCT00419744, D589CC00003)

- wali lek w inhalatorze pMDI i placebo w inhalatorze DPI (w drugiej grupie odwrotnie)
- badanie prowadzono od stycznia 2007 do sierpnia 2009
- pomiary spirometryczne wykonywane zgodnie z rekomendacjami ATS; pomiary wykonywano rano m.w. w tym samym czasie (± 1 h) na każdej wizycie, ok 12h po poprzedniej dawce leku

16.8.1.6 RISETabela 81. Charakterystyka (critical appraisal) badania *RISE*.

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą, fazy 3b
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	204 (USA 119, Bułgaria 16, Polska 17, Argentyna 8, Niemcy 11, Czechy 12, Afryka Pd. 8, Czile 3, Meksyk 6, Hiszpania 4) Sponsor AstraZeneca
Okres obserwacji	6 miesięcy
Oszacowanie wielkości próby	tak, oszacowano, że należy włączyć 568 chorych do każdej z grup by z 90% mocą wykryć 28% zmniejszenie częstości zaostrzeń pomiędzy grupami
Analiza statystyczna	<u>full analysis set</u> – wszyscy chorzy poddani randomizacji (ITT) <u>on-treatment analysis</u> – analiza pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych; dane zbierane do zakończenia stosowania leczenia <u>on-study analysis</u> – analiza wrażliwości; dane zbierane do zakończenia badania <u>analiza bezpieczeństwa</u> w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia POChP – zdefiniowane jako pogorszenie objawów POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub hospitalizacji: pogorszenie ≥ 2 głównych objawów lub 1 głównego objawu i ≥ 1 pomniejszego przez ≥ 2 kolejne dni, wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami przez ≥ 3 dni i/lub antybiotykami (umiarkowane zaostrzenia) i/lub hospitalizacji (poważne zaostrzenia); objawy musiały spełniać <u>zmodyfikowane kryteria Anthonisen'a</u>; <u>poważne objawy</u>: zwiększona duszność, zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny, zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny; <u>pomniejsze objawy</u>: ból gardła, przeziębienie, gorączka bez znanej przyczyny, nasilenie świstów lub kaszlu; Drugorzędowe punkty oceny czynności płuc: <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego zaostrzenia • zmiany wartości FEV1, FVC Pozostałe drugorzędowe punkty: <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL – za pomocą kwestionariusza SGRQ; MID ≥ 4 • użycie leków ratunkowych • ocena czynności płuc • częstość nocnych wybudzeń

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)

- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Etapy badania: skryning (1 wizyta), 4-tyg. okres wprowadzający (*run-in*), randomizacja (3 wizyta), 26-tyg. (6 mies.) okres leczenia (wizyty 3-7) i kontrola telefoniczna (2 tyg. po zakończeniu leczenia).

Przed okresem wprowadzającym (*run-in*) przerywano stosowanie: obecnych leków na POChP (z wyj. bromku ipratropium w stabilnej dawce); chorzy rozpoczynali stos. BUD/FM 320/9 µg BID przez 4 tyg. do momentu randomizacji.

W przypadku wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego (definiowanego poniżej) chorych nie poddawano randomizacji. kryteria definiujące pogorszenie stanu klinicznego podczas okresu wprowadzającego:

- nasilenie objawów POChP kwalifikujące się jako zaostrzenie: konieczność leczenia systemowymi kortykosteroidami lub antybiotykami lub hospitalizacja
- użycie leków ratunkowych określone na podstawie średniej liczby wziewów/dziennie raportowanych w czasie przynajmniej 4 pełnych raportów (zarówno porannych jak i wieczornych wpisów w dzienniczkach z tego samego dnia) w okresie od włączenia do okresu wprowadzającego
- konieczność wprowadzenia dodatkowych leków na POChP (np. wprowadzenie ICS/LABA+LAMA) w związku z pogorszeniem objawów

Chorzy w wyniki randomizacji włączani do grup: **dwa razy dziennie (BID), każdorazowo 2 inhalacje**

- **BUD/FM pMDI:** 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID
- **FM DPI** 4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 9 µg) BID

Dodatkowe leczenie:Dozwolone:

- albuterol jako lek ratunkowy od momentu włączenia do badania do zakończenia leczenia

Leki dozwolone w badaniu po randomizacji w leczeniu zaostrzeń:

- systemowe kortykosteroidy, ICS (inne niż badane leki), dodatkowe SABA, ksantyny, bromek ipratropium, β₂-agoniści, antybiotyki, antagoniści leukotrienu, inhibitor 5-lipoksygenazy, efedryna, wziewny kromoglikan disodowy i wziewny nedokromil sodowy

Zabronione:

- wziewne ICS lub LABA (inne niż badane leki)
- wziewne LAMA
- wziewne SABA (inne niż albuterol lub salbutamol)
- bromek ipratropium (chyba że pacjent stosował stabilne dawki w formułacji pMDI, nie przekraczające 2 wziewy co 6h)
- doustni β₂-agoniści
- leki zawierające efedrynę
- antagoniści leukotrienów
- inhibitory 5-lipoksygenazy
- wszelkie prewencyjne antybiotyki (np. makrolidy)
- roflumilast
- jakiegokolwiek leki biologiczne

Populacja**Kryteria włączenia**

- wiek ≥40 lat
- kliniczna diagnoza POChP z objawami >1 roku, wg wytycznych *the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- ≥1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP wymagające podania systemowych (doustnych, domięśniowych, dożylnych) kortykosteroidów (≥3-dniowy cykl doustnych kortykosteroidów lub pojedyncza iniekcja kortykosteroidów depot) lub hospitalizacji (pobyt w szpitalu lub >24h pobyt pod obserwacją na oddziale ratunkowym lub w innym równoważnym ośrodku klinicznym, w zależności od kraju i systemu opieki zdrowotnej) w okresie 2-52 tygodni przed skryningiem (1 wizyta); zaostrzenia leczone wyłącznie antybiotykami nie zostały uznane za odpowiednie
- udokumentowane użycie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β₂-agonista lub antycholinergik) jako lek ratunkowy w okresie 6 miesięcy przed włączeniem
- FEV1 ≤70% wartości należytnej, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)**Kryteria
wykluczenia**

- FEV1/FVC <70% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela
 - palenie tytoniu w wywiadzie, ≥ 10 paczkolet (1 paczko-rok = 20 papierosów wypalanych dziennie przez 1 rok)
 - ≥ 2 punkty w skali oceny duszności mMRC w czasie okresu wprowadzającego (*run-in*)
-
- zaostrzenie POChP w okresie 14 dni przed skryningiem lub w okresie od włączenia do okresu wprowadzającego
 - astma w wywiadzie (w wieku ≥ 18 lat); z wyjątkiem sytuacji, gdy badacz w swojej ocenie medycznej uznał, że wcześniejsze rozpoznanie astmy nie miało związku z aktualnym stanem pacjenta, np. błędną diagnozą, przedwczesną diagnozą lub rozwojem wczesnego stadium choroby
 - obecne lub ustępujące zapalenie płuc
 - RTG klatki piersiowej z podejrzeniem zapalenia płuc lub innych stanów lub nieprawidłowości, które wymagają dodatkowego badania i leczenia lub narażają pacjenta na ryzyko z powodu udziału w badaniu
 - czynniki ryzyka zapalenia płuc: immunosupresja (HIV, toczeń) lub inne ryzyko zapalenia płuc (np. zaburzenia neurologiczne wpływające na kontrolę górnych dróg oddechowych, takie jak choroba Parkinsona, myasthenia gravis, itp.)
 - zapalenie płuc, które nie ustąpiło w ciągu 14 dni od włączenia
 - pogorszenie stanu klinicznego w trakcie okresu wprowadzającego, wymagające zwiększenia dawek lub zmiany codziennej terapii lub zmiany w schemacie leków ratunkowych
 - pacjenci ze znaczną lub niestabilną chorobą niedokrwienną serca, arytmia, kardiomiopatią, niewydolnością serca (w tym istotnym sercem płucnym), niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym zdefiniowanym przez badacza lub jakimkolwiek innym istotnym zaburzeniem sercowo-naczyniowym, w ocenie badacza
 - homozygotyczny niedobór α -1 antytrypsyny
 - jakiegokolwiek istotne choroby lub zaburzenia (np. przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, hormonalnego, metabolicznego, nowotworowego, psychiatrycznego lub poważne upośledzenie fizyczne), które w opinii badacza, mogą narażić pacjenta na ryzyko z powodu uczestnictwa w badaniu lub wpływać na wyniki badania lub zdolność pacjenta do udziału w badaniu
 - nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyj. raka podstawnomórkowego) w okresie 5 poprzednich lat
 - aktywna gruźlica, rak płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, pierwotne nadciśnienie płucne, śródmiąższowa choroba płuc lub inne aktywne choroby płuc
 - konieczność długotrwałej tlenoterapii lub nocnego leczenia tlenem przez >12 h na dobę
 - aktualne, w przeszłości (w czasie poprzedzających 60 dni) lub planowany udział w programie rehabilitacji płuc POChP w okresie 60 dni od włączenia; chorzy w fazie podtrzymującej nie byli wykluczani
 - leczenie doustnymi, pozajelitowymi lub dostawowymi kortykosteroidami w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania
 - omalizumab lub jakakolwiek inna terapia przeciwciałami monoklonalnymi lub poliklonalnymi stos. z jakiegokolwiek powodu w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania
 - znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki; wykluczono również pacjentów, u których w przeszłości występowała ciężka alergia na białko mleka, która według badacza stanowiła przeciwwskazanie do udziału w badaniu
 - znana lub podejrzewana historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w okresie ostatnich 2 lat
 - planowana hospitalizacja lub znacząca procedura chirurgiczna w czasie badania
 - ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża w trakcie badania; kobiety w wieku reprodukcyjnym nie stosujące odpowiednich środków antykoncepcyjnych; pacjentki w wieku przed menopauzą lub nie wysterylizowane chirurgicznie musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego przed randomizacją i wyraziły zgodę na stosowanie metod antykoncepcyjnych
 - udział w badaniu klinicznym i stosowanie badanego leku w okresie 30 dni przed włączeniem do niniejszego badania (lub dłużej jeśli okres półtrwania leku był dłuższy)
 - chorzy z niewystarczającym stosowaniem się do zaleceń lekarskich w historii
 - dodatni wynik testu na obecność HBV, HCV, HIV-1, HIV-2
 - nieprawidłowe wyniki badań fizycznych i laboratoryjnych (biochemia, hematologia, analiza moczu, parametry życiowe i EKG), które w ocenie badacza mogłyby narażić pacjenta na ryzyko ze względu na

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)

- udział w badaniu
- planowane oddanie krwi w trakcie badania
 - pacjenci z operacją zmniejszającą objętość płuc w okresie 12 mies. przed włączeniem do badania i pacjenci z częściową lub całkowitą resekcją płuca (dopuszczalna resekcja pojedynczego płata lub segmentektomia)

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia czas od diagnozy POChP (SD) [miesiące]	Mediana czasu palenia (zakres) [paczkolata]	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach (SD)	
BUD/FM pMDI 320/9 N=606	63,1 (40-87)	355 (58,6%)	560 (92,4%)	93,0 (69,4)	39	1,29 (0,48)	
FM DPI N=613	63,9 (41-87)	343 (56,0%)	559 (91,2%)	86,3 (65,1)	40	1,31 (0,50)	
Wyjściowe różnice między grupami	większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między grupami						
Przeływ chorych	Włączenie do badania	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia	Ukończenie leczenia	Wycofanie z badania	Ukończenie badania
BUD/FM pMDI 320/9		606	605 (99,8%)	50 (8,3%)	555 (91,6%)	39 (6,4%)	567 (93,6%)
FM DPI		613	613 (100%)	93 (15,2%)	520 (84,8%)	65 (10,6%)	548 (89,4%)
Łącznie	2026	1219	1218 (100%)	143 (11,7%)	1075 (88,2%)	104 (8,5%)	1115 (91,5%)

Wyniki**Skuteczność, N=1219**

	BUD/FM pMDI	FM DPI
Średnia zmiana FEV1 przed podaniem leku [l]	0,001	-0,029, MD=0,030 (95% CI: 0,008; 0,053), p=0,0091
Roczna liczba zaostrzeń na pacjento-rok leczenia	<i>on-treatment</i> : 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), <i>on-study</i> : 0,88 (95% CI: 0,72; 1,06), N=606	<i>on-treatment</i> : 1,12 (95% CI: 0,93, 1,35), RR=0,76 (95% CI: 0,62, p=0,0059); <i>on-study</i> : 1,15 (95% CI: 0,96; 1,37), RR=0,77 (95% CI: 0,63; 0,92), p=0,0055, N=613
Liczba wszystkich umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p=0,006	
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji (bez względu na inne leczenie)	26 zdarzeń	36 zdarzeń; RR=0,68 (95% CI: 0,39; 1,17), p=0,1643
Liczba zaostrzeń wymagających podania OCS (bez względu na inne leczenie)	194 zdarzenia	243 zdarzenia, RR=0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), p=0,0092
Liczba zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii (bez względu na inne leczenie)	179 zdarzeń	204 zdarzeń, RR=0,84 (95% CI: 0,68; 1,03), p=0,0944
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji i/lub OCS (bez względu na inne leczenie)	195 zdarzeń	245 zdarzeń, RR=0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), p=0,0083

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)		
Liczba zastrzeżeń wymagających OCS i/lub antybiotykoterapii, ale nie hospitalizacji	197 zdarzeń	241 zdarzeń, RR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95), p=0,0133
Liczba zastrzeżeń OCS i/lub antybiotykoterapii (bez względu na hospitalizację)	222 zdarzenia	277 zdarzenia, RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,92), p=0,0051
Odsetek nocy z przebudzeniami związanymi z POChP [%] [noce z oceną jakości snu 0]	-0,010%, N=603	0,018%, N=610; MD=-0,028 (95% CI: -0,048; -0,009), p=0,0048
Zużycie leków ratunkowych [liczba inhalacji/dziennie]	0,063, N=602	0,266, N=607; MD=-0,203 (95% CI: -0,353; -0,053), p=0,0082
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych [%]		
Całkowity wynik SGRQ	-1,250, N=589	0,093, N=593, MD=-1,343 (95% CI: -2,318; -0,368), p=0,0070
▪ poprawa	230 (38,0%)	194 (31,6%)
▪ brak zmian	193 (31,8%)	182 (29,7%)
▪ pogorszenie	166 (27,4%)	217 (35,4%)

Bezpieczeństwo, N=1218

	BUD/FM pMDI	FM DPI
AEs ogółem	226/605 (37,4%)	253/613 (41,3%)
Zastrzeżenie POChP	27/605 (4,5%)	53/613 (8,6%)
Zapalenie nosa i gardła	30/605 (5,0%)	32/613 (5,2%)
Zgony	4/605 (0,7%)	4/613 (0,7%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	11/605 (1,8%)	25/613 (4,1%)
▪ Zastrzeżenie POChP	13/407 (3,2%)	21/403 (5,2%)
SAEs	76/407 (18,7%)	68/403 (16,9%)
TRAEs	40/407 (9,8%)	19/403 (4,7%)
▪ Kandydoza jamy ustnej	9/407 (2,2%)	4/403 (1,0%)
▪ Chrypka	3/605 (0,5%)	1/613 (0,2%)
▪ Zaćma	2/605 (0,3%)	1/613 (0,2%)
▪ Bezsenna	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
▪ Osteoporoza	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
▪ Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
▪ Stłuczenia/siniaki	2/605 (0,3%)	3/613 (0,5%)
▪ Skaza krwotoczna	1/605 (0,2%)	0/613 (0,0%)
AEs związane z zapaleniem płuc	3/605 (0,5%)	6/613 (1,0%)
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	3/605 (0,5%)	6/613 (1,0%)
AEs związane z zakażeniem płuc innym niż zapalenie płuc	9/605 (1,5%)	20/613 (3,3%)
▪ Zapalenie oskrzeli (etiologia "zapalenia oskrzeli" może być zakaźna lub niezakaźna)	7/605 (1,2%)	14/605 (2,3%)
▪ Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/605 (0,2%)	3/613 (0,5%)
▪ Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/605 (0,2%)	0/613 (0,0%)

RISE (Ferguson 2017, NCT02157935)		
▪ Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
▪ Wirusowe zapalenie oskrzeli	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
▪ Wirusowe zapalenie płuc	0/605 (0,0%)	1/613 (0,2%)
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> • randomizacja: blokowa, generowana komputerowo, alokacja do grup sekwencyjna za pomocą IVRS; czynniki stratyfikacji: kraj • zaślepienie: podwójne z podwójnym maskowaniem; wszystkie leki dostarczone w zaślepionych zestawach; chorzy dostawali lek w inhalatorze pMDI i placebo w inhalatorze DPI (w drugiej grupie odwrotnie) • badanie prowadzono od stycznia 2014 do lutego 2014 • RISE study: <i>Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD study</i> 		

16.8.2 Populacja: chorzy na astmę w wieku ≥ 12 lat

16.8.2.1 Morice 2007

Tabela 82. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Morice 2007*.

Morice 2007			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą, fazy 3		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	62 w 8 państwach (Brazylia, Bułgaria, Kanadzie, Węgrzech, Meksyku, Filipinach, Tajlandii, Wielkiej Brytanii)	Sponsor	AstraZeneca R&D, Lund, Sweden
Okres obserwacji	3miesiące		
Oszacowanie wielkości próby	Tak; oszacowano, że w celu wykrycia z 90% prawdopodobieństwem różnicy pomiędzy BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI w średniej zmianie porannego PEF na poziomie 13 l/min, z SD 40 l/min (za pomocą dwustronnego testu t z 5% poziomem istotności statystycznej) do badania należy włączyć 600 pacjentów (po 200 w każdym ramieniu).		
Analiza statystyczna	<p><u>Populacja ITT</u> – wszyscy chorzy poddani randomizacji z wynikami dla okresu po randomizacji</p> <p><u>Populacja per-protocol (PP)</u> z wyłączeniem pacjentów, którzy złamali kryteria włączenia/wykluczenia lub randomizacji</p> <p>Parametry notowane przez pacjentów w dziennikach były analizowane za pomocą zwalidowanych modeli ANOVA z krajem i leczeniem jak zmiennymi stałymi i średnią z okresu wprowadzającego (ostatnich 10 dni) jako kowariatą. Zmiana FEV1 i AQLQ(S) analizowana była za pomocą modelu ANOVA z krajem i leczeniem jak zmiennymi stałymi i wartością odnotowaną w momencie randomizacji jako kowariatą. Dane na temat bezpieczeństwa przedstawiano w formie statystyk opisowych.</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>		
Punkty	Pierwszorzędowe punkty oceny:		

Morice 2007**końcowe**

- Zmiana porannej wartości PEF [l/min] – starano się wykazać równoważność terapeutyczną (*therapeutic equivalence*) skojarzenia budezonidu + formoterolu w zależności od rodzaju użytego inhalatora (pMDI vs DPI); przyjęto, że kryterium równoważności terapeutycznej będzie spełnione jeśli 95% CI dla średniej różnicy porannego PEF będzie znajdował się w określonym wcześniej zakresie od -15 do 15 l/min; zmianę obliczano jako różnicę średniej wartości wyjściowej (średniej wartości dla ostatnich 10 dni okresu wprowadzającego) i średniej wartości w okresie leczenia

Drugorzędowe punkty oceny:

- Zmiana wieczornej wartości PEF [l/min]
- Zmiana FEV₁ po podaniu leku [l]
- Zużycie leków ratunkowych (*reliever medication*) [liczba inhalacji/24 godz.]
- Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (*reliever medication*) [%]
- Odsetek nocy z przebudzeniami [%]
- Odsetek dni bez objawów choroby [%]
- Odsetek dni z kontrolą astmy [%]
- Całkowita punktacja oceniająca objawy astmy (0-6 pkt.) [pkt.]
- Ogólna punktacja skali AQLQ [pkt.]
- Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (o $\geq 0,5$ jednostki) ogólnej punktacji skali AQLQ [%]

Ocena bezpieczeństwa:

- AEs
- Ocena oznak życiowych
- Ocena parametrów laboratoryjnych

Interwencja i komparatory

Etapy badania: 2-tyg. okres wprowadzający (*run-in*, wizyta 1), randomizacja, 10-tygodniowy okres leczenia (wizyty 2-5)

Okres wprowadzający (*run-in*): zaprzestanie przyjmowania LABA lub ICS/LABA na 3 dni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; dopuszczano stosowanie wyłącznie ICS w stabilnej dawce; zaprzestanie przyjmowania SABA na 6 godzin przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego.

W trakcie badania (*run-in* + okres leczenia): niedozwolone stosowanie β_2 -agonistów lub innych leków łagodzących objawy oraz leków stosowanych w spirometrycznych próbach rozkurczowych.

Chorzy w wyniku randomizacji w czasie 10-14 dnia okresu wprowadzającego włączani do grup:

- **BUD/FM pMDI:** 160/4,5 μg \times 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID
- **BUD/FM DPI:** 160/4,5 μg \times 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 μg) BID
- **BUD pMDI** (Pulmicort® pMDI) 200 μg \times 2 inhalacje (całkowita dawka 400 μg) BID

Leczenie dodatkowe dozwolone w okresie wprowadzającym (*run-in*): stosowanie ICS w stabilnej dawce

Leczenie dodatkowe zabronione w trakcie badania *run-in* + okres leczenia: stosowanie β_2 -agonistów lub innych leków łagodzących objawy oraz leków stosowanych w spirometrycznych próbach rozkurczowych

Populacja**Kryteria włączenia**

- wiek ≥ 12 lat
- astma ≥ 6 miesięcy nieadekwatnie kontrolowana pomimo stosowania ICS
- FEV₁ w zakresie od $\geq 50\%$ do $\leq 90\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- zmiana FEV₁ o $\geq 12\%$ po podaniu 1 mg terbutaliny
- codzienne stosowanie ICS w wywiadzie (w stałej dawce 500-1600 μg /dzień w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania) przez ≥ 3 miesiące
- całkowity wynik oceny objawów astmy ≥ 1 w okresie przed randomizacją, w czasie ≥ 4 z 7 ostatnich dni okresu wprowadzającego (*run-in*)

Kryteria wykluczenia

- bd.

Morice 2007

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Mediana czasu od diagnozy astmy (zakres) [lata]	Liczba palaczy, n (%)	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: % wartości należnej (zakres)
BUD/FM pMDI N = 234	40 (12-78) ¹	94 (40,2%)	bd.	8 (1-58)	13 (5,6%)	71 (39-92)
BUD/FM DPI N = 229	39 (11-78)	89 (38,9%)	bd.	9 (1-63)	11 (4,8%)	69 (50-90)
BUD pMDI N = 217	40 (12-79)	68 (31,3%)	bd.	10 (0-70)	14 (6,5%)	71 (45-91)

1 w tym jeden pacjent w wieku 11 lat 354 dni w momencie wizyty kwalifikacyjnej

Wyjściowe różnice między grupami większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między grupami

Przeptyw chorych	Włączenie do badania	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Ukończenie badania
BUD/FM pMDI		234	233	28 (12,0%)	11 (4,7%)	206 (88,0%)
BUD/FM DPI	892	229	229	23 (10,0%)	4 (1,7%)	206 (90,0%)
BUD pMDI		217	217	29 (13,4%)	15 (6,9%)	188 (86,6%)
Łącznie	892	680	679	80 (35,4%)	30 (13,4%)	600 (88,2%)

Wyniki

Skuteczność	BUD/FM pMDI		BUD/FM DPI		p
Zmiana w porannej wartości PEF [l/min]	Dopasowana MD (populacja ITT)	-2,8 (95% CI: -10,4; 4,9), p = 0,48			wykazano równoważność terapeutyczną
	Dopasowana MD (populacja PP)	-4,9 (95% CI: -12,8; 3,0**), p = 0,22			wykazano równoważność terapeutyczną
Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [l]		bd.		bd.	NS
Zmiana wieczornej wartości PEF [l/min]		24,3		25,1	NS
Zużycie leków ratunkowych (<i>relievermedication</i>) [liczba inhalacji/24 godz.]		-0,94		-0,92	NS
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych (<i>relievermedication</i>) [%]		30,8		31,1	NS
Całkowita punktacja oceniająca objawy astmy (0-6 pkt.) [pkt.]		-0,70		-0,84	NS
Odsetek nocy z przebudzeniami [%]		-16,5		-15,5	NS
Odsetek dni bez objawów choroby [%]		28,0		34,2	< 0,05

Morice 2007

Odsetek dni z kontrolą astmy [%]	26,5	33,1	< 0,05
Ogólna punktacja skali AQLQ [pkt.]	0,65	0,76	NS
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (o $\geq 0,5$ jednostki) ogólnej punktacji skali AQLQ [%]	52%	56%	bd.

równoważność terapeutyczna była stwierdzana, kiedy 95% CI dla średniej różnicy między BUD/FM pMDI a BUD/FM DPI mieścił się w zakresie -15 do 15 l/min

Bezpieczeństwo

Grupa/Rodzaje AEs	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Poszczególne AEs		
Co najmniej jedno AEs	70 (30%)	66 (29%)
Zgony	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie nosa i gardła	4 (2%)	6 (3%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (3%)	9 (4%)
Zapalenie gardła	4 (2%)	8 (3%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (1%)	4 (2%)
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)
Grypa	4 (2%)	2 (1%)
Świszczący oddech	2 (1%)	3 (1%)
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)
Kaszel	3 (1%)	2 (1%)
Zaostrzenie astmy	1 (<0,5%)	2 (1%)
AEs związane z ICS		
Dysfonia	1 (<0,5%)	2 (1%)
Kandydoza jamy ustnej	2 (1%)	5 (2%)
AEs związane z β_2-mimetykami		
Drżenia	0 (0%)	2 (1%)
Kołatanie serca	1 (<0,5%)	6 (3%)
Ból głowy	4 (2%)	4 (2%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia		
Ogółem	11 (4,93%)	4 (1,75%)
Zaostrzenie astmy	1 (0,45%)	2 (0,87%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs		
Ogółem	2 (0,9%)	0 (0%)

Uwagi

- **randomizacja:** blokowa, generowana komputerowo,
- **zaślepienie:** podwójne z podwójnym maskowaniem; każdy z pacjentów, oprócz inhalatora z aktywnym lekiem otrzymywał inhalator zawierający placebo
- rekrutacja do badania rozpoczęła się przed 1 lipca 2005 r.

16.8.2.2 Morice 2008

Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Morice 2008*.

<i>Morice 2008</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą, fazy 3		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	60 ośrodkach w 6 państwach (Australii, Francji, Filipinach, Słowacji, Afryce Południowej i Tajlandii)	Sponsor	AstraZeneca R&D, Lund, Sweden
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby. Autorzy zaznaczyli, że zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dla 6 miesięcznego okresu obserwacji należy włączyć 300 pacjentów, a dla 12 miesięcznego 100.		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wszyscy chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku (poddani randomizacji, ITT)</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – <i>full analysis set</i></p> <p>Zmiana FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej analizowana za pomocą modelu ANCOVA z leczeniem i krajem jako zmienną i wartością odnotowaną na 1 wizycie jako kowariatą ciągłą. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy był opisywany za pomocą krzywej Kaplan-Meier, a ramiona badania porównywano testem log-rank. Całkowita liczba zaostrzeń pomiędzy grupami była porównywana za pomocą regresji Poissona, z czasem wystąpienia jako zmienną i poprawką na wartości skrajne (ang. <i>overdispersion</i>).</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>		
	<p>Ocena bezpieczeństwa (nie zdefiniowano głównego punktu oceny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs • Ocena parametrów laboratoryjnych • Ocena stężenia kortyzolu we krwi o poranku • Ocena stężenia kortyzolu w moczu • Ocena oznak życiowych, EKG 		
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena FEV1 po podaniu leku • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia • liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy (%)/liczba zdarzeń/liczba zdarzeń na pacjenta • liczba chorych wymagających zastosowania doustnych steroidów (%)/liczba zdarzeń • liczba chorych wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba zdarzeń • liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów oraz hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba zdarzeń 		
Interwencja i komparatory			

Etapy badania: 52-tygodniowy okres leczenia

Morice 2008

Chorzy w wyniku randomizacji włączani do grup:

- **BUD/FM pMDI:** 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID
- **BUD/FM DPI:** 160/4,5 µg × 2 inhalacje (całkowita dawka 320/9 µg) BID

Leczenie dodatkowe dozwolone: doraźne stosowanie SABA (terbutalina w dawce 0,5 mg/inhalację).

Leczenie dodatkowe zabronione: bd.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat • astma ≥ 6 miesięcy • FEV1 w zakresie od ≥ 50% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • zmiana FEV1 o ≥ 12% po podaniu 1 mg terbutaliny • stosowanie ICS (w stałej dawce 400-1200 µg/dzień) w połączeniu z SABA lub LABA przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu w wywiadzie, >10 paczolat

Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Mediana czasu od diagnozy astmy (zakres) [lata]	Liczba palaczy, n (%)	Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: % wartości należnej (zakres)
BUD/FM pMDI N = 234	40,3 (12-85)	173 (38,8%)	bd.	10 (0-66)	bd.	80,3 (42-165)
BUD/FM DPI N = 229	40,0 (12-79)	95 (41,9%)	bd.	12 (1-63)	bd.	79,9 (46-157)

Wyjściowe różnice między grupami większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między grupami

Przeływ chorych	Włączenie do badania	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Ukończenie badania
BUD/FM pMDI	817	446	446	bd.	12 (2,7%)	bd.
BUD/FM DPI		227	227	bd.	2 (0,9%)	bd.
Łącznie	817	673	673	75 (11,1%)	14 (2,1%)	598 (88,9%)

Wyniki**Skuteczność**

	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI	p
Zmiana FEV ₁ po podaniu leku [I]	0,271	0,290	0,58
Liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy (%)/liczba zdarzeń/liczba zdarzeń na pacjenta*	48 (11%)/64/0,143 [^]	29 (13%)/43/0,189 [^]	
Liczba chorych wymagających zastosowania doustnych	37 (8%)/49	20 (9%)/26	

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Morice 2008**steroidów (%)/liczba zdarzeń***

Liczba chorych wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba zdarzeń*	4 (1%)/4	4 (2%)/4
Liczba chorych wymagających zastosowania doustnych sterydów oraz hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowy (%)/liczba zdarzeń*	11 (2%)/11	9 (4%)/13

* liczebności grup – 446 w grupie BUD/FM pMDI i 227 w grupie BUD/FM DPI;

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji przedstawiono również inne dane w postaci odpowiednio 0,13 vs 0,17 (p = 0,14) – przyjęto jednak, że z uwagi na podaną liczbę zdarzeń oraz liczbę pacjentów w grupach, poprawne są wyniki zamieszczone w tabeli 5 z publikacji

Bezpieczeństwo

Grupa/Rodzaje AEs	BUD/FM pMDI	BUD/FM DPI
Poszczególne		
Co najmniej jedno AEs	332 (74%)	175 (77%)
Zgony	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie nosa i gardła	37 (8%)	25 (11%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	72 (16%)	33 (15%)
Zapalenie gardła	41 (9%)	27 (12%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	bd.	bd.
Ból głowy	62 (14%)	28 (12%)
Grypa	36 (8%)	23 (10%)
Świszczący oddech	bd.	bd.
Kandydoza jamy ustnej	bd.	bd.
Kaszel	bd.	bd.
Zaostrzenie astmy	26 (6%)	15 (7%)
Nieżyt nosa	29 (7%)	18 (8%)
Zapalenie oskrzeli	21 (5%)	14 (6%)
Alergiczny nieżyt nosa	27 (6%)	12 (5%)
Zapalenie zatok	31 (7%)	10 (4%)
AEs związane z ICS		
Dysfonia	15 (3%)	5 (2%)
Kandydoza jamy ustnej	19 (4%)	4 (2%)
AEs związane z β_2-mimetykami		
Drżenia	4 (1%)	4 (2%)
Kołatanie serca	21 (5%)	6 (3%)
Tachykardia	4 (1%)	2 (1%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia		
Ogółem	12 (3%)	2 (1%)
Chrypka	3 (0,7%)	0 (0%)

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

SD-039-0721 (Eklund 2008)			
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	bd		
Oszacowanie wielkości próby	tak, na podstawie wcześniejszych badań farmakokinetycznych		
Analiza statystyczna	ocena opisowa, różnice między grupami w postaci stosunków średnich z przedziałem ufności		
Punkty końcowe	ocena farmakokinetyki: AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu), $T_{1/2}$ (czas półtrwania leku), C_{max} (maksymalne stężenie leku), Ae (ilość leku wydzielona do moczu), Fe (frakcja podanej dawki przenikająca do moczu), bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			

- Symbicort pMDI, budesonid/formoterol 160/4,5 µg na dawkę dostarczoną. Osem dawek dostarczonych stanowiło pojedyncze podanie leku w dawce 1280/36 µg
- Inhalator pMDI, budesonid 160 µg na dawkę dostarczoną, oraz inhalator Oxis Turbuhaler, formoterol 4,5 µg. Osem dawek dostarczonych z pierwszego inhalatora stanowiło pojedyncze podanie budesonidu w łącznej dawce 1280 µg, osiem dawek z drugiego inhalatora stanowiło pojedyncze podanie formoterolu w łącznej dawce 36 µg

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowi ochotnicy • Wiek 18-55 lat • BMI 18-30 kg/m² 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża lub karmienie piersią • Brak stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu • Przewlekłe stosowanie leków lub korzystanie z różnego rodzaju terapii, w tym stosownie leków bez recepty, preparatów ziołowych, oraz suplementów witaminowych i mineralnych • Obecne ostre schorzenie lub stosowanie leków na receptę w ciągu 2 tygodni przed 1 wizytą • Stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, wziewną laktozę lub inne składniki stosowanych preparatów (hydrofluoroalkany [HFA], poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy) • Istotne schorzenia w wywiadzie • Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy przed 1 wizytą, z wyjątkiem metodologicznych badań w których nie stosowano żadnych interwencji 				
Charakterystyka populacji	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (zakres) [kg]	Wzrost, średnia (zakres) [cm]	BMI, średnia (zakres) [kg/m ²]
N=28	24 (20-29)	bd	71 (54-106)	177 (163-191)	23 (20-29)
Wyjściowe różnice między grupami	badanie <i>crossover</i> – jedna grupa uczestników otrzymywała wszystkie interwencje oceniane w badaniu				

Wyniki

BUD/FM pMDI 8 × 160/4,5 µg vs BUD pMDI 8 × 160µg + FM DPI 8 × 4,5 µg, stosunek średnich (95% CI):

SD-039-0721 (Eklund 2008)

- budezonid:
 - $AUC_{0-\infty}$: 97,9 (92,1; 104,1)
 - C_{max} : 97,2 (89,0; 106,1)
 - $T_{1/2}$: 107,8 (100,3; 115,8)
 - formoterol:
 - $AUC_{0-\infty}$: 82,2 (76,3; 88,6)
 - C_{max} : 92,9 (82,5; 104,7)
 - $T_{1/2}$: 93,8 (83,4; 105,4)
 - Ocena stężenia formoterolu w moczu, średnia (zakres)
 - A_e [nmol] : 7,6 (4,3-15,0) vs 9,3 (6,2-14,2)
 - $A_{e_{0-24h}}$ [nmol]: 6,8 (3,8-13,7) vs 8,3 (5,4-21,9)
 - $A_{e_{24-48h}}$ [nmol]: 0,8 (0,4-1,3) vs 0,9 (0,5-1,5)
 - Fe [%]: 8,8 (5,0-17,5) vs 10,9 (7,3-16,6)
 - Fe_{0-24h} [%]: 8,0 (4,4-16,0) vs 9,7 (6,3-15,0)
 - Fe_{24-48h} [%]: 0,9 (0,4-1,5) vs 1,1 (0,6-1,7)
-
- leczenie było dobrze tolerowane, bez obserwacji nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi AEs były drżenie, ból głowy oraz kołatania serca, które są znanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z terapią LABA. Drżenie i kołatania serca występowały częściej w grupach, gdzie formoterol stosowano częściej lub w większej dawce. Dodatkowo zaznaczono, że w badaniu SD-039-0721 zaobserwowano, że częstość występowania drżenia oraz palpacji była wyższa, gdy formoterol administrowano za pomocą inhalatora DPI, w porównaniu do podania skojarzonego w ramach jednego inhalatora pMDI.

Uwagi

- badanie oceniało pojedyncze podanie leku w 2 różnych schematach, randomizacja do kolejności poszczególnych schematów
- w badaniu porównano podanie obu leków z jednego inhalatora pMDI, z grupą gdzie budezonid podawano z inhalatora pMDI, a formoterol z inhalatora DPI

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ...27	27
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.27	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.27	27
Tabela 4. Kryteria PICOS.27	27
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.34	34
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena leku Symbicort (BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID).36	36
Tabela 7. Zestawienie poszczególnych grup interwencji w badaniach włączonych do raportu – badania dla populacji z astmą i POChP.47	47
Tabela 8. Zestawienie poszczególnych grup interwencji w badaniach włączonych do raportu – badania oceniające farmakokinetykę.49	49
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 16. Metodyka badania <i>SD-039-0721</i>62	62
Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>SD-039-0721</i>63	63
Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badania <i>SD-039-0721</i>64	64
Tabela 19. Charakterystyka uczestników badania <i>SD-039-0721</i>65	65
Tabela 20. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>SD-039-0721</i>66	66
Tabela 21. Wyniki oceny farmakokinetycznej w badaniu <i>SD-039-0721</i>66	66
Tabela 22. Metodyka badań RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.69	69
Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.71	71
Tabela 24. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.74	74
Tabela 25. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.75	75

Tabela 26. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.....	78
Tabela 27. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.	80
Tabela 28. Ocena porannego PEF, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie <i>Morice 2007</i>	82
Tabela 29. Ocena FEV ₁ po podaniu leku, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badania <i>Morice 2007</i> i <i>Morice 2008</i>	82
Tabela 30. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie <i>Morice 2007</i>	83
Tabela 31. Ocena pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI, w populacji chorych na astmę, badanie <i>Morice 2008</i>	84
Tabela 32. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort pMDI w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na astmę.	86
Tabela 33. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs związane z stosowaniem ICS i β ₂ -mimetyków; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.....	90
Tabela 34. Odsetek zgonów; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.	92
Tabela 35. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.....	93
Tabela 36. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.....	95
Tabela 37. Ocena parametrów laboratoryjnych; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.	97
Tabela 38. Metodyka badań RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.	99
Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na POChP.	101
Tabela 40. Przeptyw chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badania <i>SHINE</i> , <i>SUN</i> , <i>Sharafkhaneh 2012</i>	103
Tabela 41. Przeptyw chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badanie <i>RISE</i>	104
Tabela 42. Przeptyw chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP; badanie <i>Lindberg 2007</i>	104

Tabela 43. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.	106
Tabela 44. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.	112
Tabela 45. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbicort w populacji chorych na POChP.....	120
Tabela 46. Średnia procentowa zmiana wartości FEV1 w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie <i>Lindberg 2007</i>	124
Tabela 47. Średnia zmiana wartości FEV1 [w litrach] w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	127
Tabela 48. Rozszerzanie oskrzeli i przewidywany czas do wystąpienia rozszerzenia oskrzeli w oparciu o $\geq 15\%$ poprawę FEV1 od wartości wyjściowej w ciągu 60 minut od podania badanego leku po randomizacji i zakończeniu leczenia; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie <i>Celli 2011</i>	131
Tabela 49. Odwracalność FEV1 w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie <i>Celli 2011</i>	134
Tabela 50. Procentowa zmiana wartości IC w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP lub astmę oskrzelową.	136
Tabela 51. Procentowa zmiana wartości FVC w określonym czasie po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	137
Tabela 52. Liczba zaostrzeń na pacjento-rok leczenia; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	140
Tabela 53. Liczba zaostrzeń; Symbicort w porównaniu do formoterolu DPI, w populacji chorych na POChP; badanie <i>RISE</i>	142
Tabela 54. Czas do pierwszego zaostrzenia POChP; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	143
Tabela 55. Średnia zmiana w porannym i wieczornym PEF przed podaniem leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	146
Tabela 56. Średnia zmiana nasilenia objawów choroby w czasie obserwacji na podstawie wyniku skali BCSS i jej składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	151
Tabela 57. Średnia zmiana oceny jakości życia w czasie obserwacji na podstawie wyniku kwestionariusza SGRQ i jego składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.....	163
Tabela 58. Postrzeganie początku działania leku za pomocą kwestionariusza POE w ocenie pacjentów po podaniu leku Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP; badanie <i>Lindberg 2007</i>	169

Tabela 59. Średni czas ekspozycji na przypisany schemat leczenia [dni]; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	170
Tabela 60. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	172
Tabela 61. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	180
Tabela 62. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	194
Tabela 63. Odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	204
Tabela 64. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (DAEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	206
Tabela 65. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc, Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	212
Tabela 66. Odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc, Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	219
Tabela 67. Odsetek chorych, u których wystąpiły kardiologiczne zdarzenia niepożądane (AEs); Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	226
Tabela 68. Średnie stężenie kortyzolu w dobowej próbce moczu; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	228
Tabela 69. Odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami QTc; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP, badanie <i>SUN</i>	228
Tabela 70. Zmiany wartości parametrów EKG; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP, badanie <i>Sharafkhaneh 2012</i>	229
Tabela 71. Zmiany wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie <i>Sharafkhaneh 2012</i>	230
Tabela 72. Odsetek chorych z określonymi zmianami wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie <i>Sharafkhaneh 2012</i>	230
Tabela 73. Odsetek chorych z określonymi zmianami wartości tętna, SBP oraz DBP; Symbicort w porównaniu do FM DPI w populacji chorych na POChP, badanie <i>Sharafkhaneh 2012</i>	232
Tabela 74. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	258
Tabela 75. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	259
Tabela 76. Skala oceny objawów oddechowych BCSS (<i>Leidy 2003</i>).	260
Tabela 77. Skala nasilenia duszności mMRC (<i>Pierchata 2017, Śliwiński 2014</i>).	261
Tabela 78. Obliczanie punktacji wskaźnika BODE (<i>Górecka 2009</i>).	262

Tabela 79. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.....	264
Tabela 80. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	272
Tabela 81. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. .	272
Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.....	272
Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Lindberg 2007</i>	273
Tabela 84. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>SHINE</i>	275
Tabela 85. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>SUN</i>	280
Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Celli 2011</i>	285
Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Sharafkhaneh 2012</i>	287
Tabela 88. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>RISE</i>	292
Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Morice 2007</i>	297
Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Morice 2008</i>	301
.....	304
Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>SD-039-0721</i>	306

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	42
Wykres 2. [Redacted]	
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu SD-039-0721.	64
Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na astmę oskrzelową.	72
Wykres 5. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem; Symbicort pMDI w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę oskrzelową.....	88
Wykres 6. Odsetek chorych, u których wystąpiły AEs związane z stosowaniem ICS i β 2-mimetyków; Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę.....	91
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs (SAEs); Symbicort w porównaniu do Symbicort Turbuhaler, w populacji chorych na astmę oskrzelową.	96
Wykres 8. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności leku Symbicort w populacji chorych na POChP.....	102
Wykres 9. Średnia różnica zmian FEV1 przed podaniem leku [w litrach]; Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.....	130
Wykres 10. Stosunek częstości (<i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń (wymagających podania doustnych kortykosteroidów i/lub hospitalizacji); Symbicort w porównaniu do formoterolu DPI, w populacji chorych na POChP.....	142
Wykres 11. Średnia ważona różnica zmian wyniku w porannej i wieczornej wartości PEF przed podaniem leku; Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.	148
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza BCSS i jego składowych (nasilenie duszności, kaszlu, ilości plwociny); Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.....	157
Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian oceny jakości snu i zużycia leków ratunkowych, odsetka nocy bez przebudzeń, dni bez użycia leków ratunkowych; Symbicort vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.....	158
Wykres 14. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza BCSS i jego składowych (nasilenie duszności, kaszlu, ilości plwociny); Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.	159
Wykres 15. Średnia ważona różnica zmian wyniku oceny jakości snu i zużycia leków ratunkowych, odsetka nocy bez przebudzeń, dni bez użycia leków ratunkowych; Symbicort vs placebo, w populacji chorych na POChP.....	160
Wykres 16. Średnia ważona różnica zmian wyniku kwestionariusza SGRQ i jego składowych; Symbicort w porównaniu do komparatorów, w populacji chorych na POChP.	167
Wykres 17. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI, w populacji chorych na POChP.	177
Wykres 18. Wyniki metaanaliz dla AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs PBO.....	178

Wykres 19. Wyniki metaanaliz dla TRAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.....	190
Wykres 20. Wyniki metaanaliz dla TRAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs PBO.....	191
Wykres 21. Wyniki metaanaliz dla SAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.....	201
Wykres 22. Wyniki metaanaliz dla SAEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, BUD/FM pMDI vs FM DPI.....	202
Wykres 23. Wyniki metaanalizy dla ryzyka zgonu, BUD/FM pMDI vs FM DPI.....	205
Wykres 24. Wyniki metaanalizy dla ryzyka zgonu, BUD/FM pMDI vs PBO.....	205
Wykres 25. Wyniki metaanalizy dla ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs, BUD/FM pMDI vs FM DPI.	210
Wykres 26. Wyniki metaanalizy dla ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs, BUD/FM pMDI vs PBO.	210
Wykres 27. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia AEs związanych z zapaleniem płuc, BUD/FM pMDI vs FM DPI.	216
Wykres 28. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia AEs związanych z zapaleniem płuc, BUD/FM pMDI vs PBO.	217
Wykres 29. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia zakażeń dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc, BUD/FM pMDI vs FM DPI.	223
Wykres 30. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia zakażeń dróg oddechowych innych niż zapalenie płuc, BUD/FM pMDI vs PBO.	224
Wykres 31. Wyniki metaanalizy dla ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego uznanego za zdarzenie kardiologiczne, BUD/FM pMDI vs FM DPI.	227

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta/>
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AusPAR 2010** Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, December 2011, Updated February 2013.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-budesonide-130226.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.06.2018 r.
- AusPAR 2013** Australian Public Assessment Report for Budesonide/Eformoterol, October 2010.
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-symbicort.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.06.2018 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Celli 2004** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-1012.
- Celli 2011** Celli BR, Tashkin DP, Rennard SI, McElhattan J, Martin UJ. Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/ formoterol pMDI in COPD. *Respir Med* 2011; 105(8):1176-1188
- ChPL Symbicort 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Symbicort.
Dostępne online pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 28.06.2018 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Eklund 2008** Eklund A, Tronde A, Johannes-Hellberg I, Gillen M, Borgstrom L. Pharmacokinetics of budesonide and formoterol administered via a series of single-drug and combination inhalers: four open-label, randomized, crossover studies in healthy adults. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29(7):382-395
- EMA 2009** Guidelines on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for the use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary

disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents.

Dostępne online pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.06.2018 r.

EMA 2012

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012.

Dostępne online pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.

Data ostatniego dostępu: 27.06.2018 r.

EMA 2018

European Medicines Agency. Replagal (Agalsidase alfa).

Dostępne on-line pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&startLetter=B&taxonomyPath=&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=generics&treeNumber=&searchTab=&pageNo=2

Data ostatniego dostępu: 27.06.2018

**EudraVigilance
2018**

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>

Data ostatniego dostępu: 27.06.2018 r.

Faggion 2015

Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. BMC Medical Research Methodology. 2015;15:63.

FDA 2002

FDA 2002. Pulmonary and Allergy Drug Products Advisory Committee, September 6, 2002.

FDA 2018

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS).

Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>

Data ostatniego dostępu: 27.04.2018 r.

Ferguson 2017

Ferguson GT, Tashkin DP, Skärby T, Jorup C, Sandin K, Greenwood M, Pemberton K, Trudo F, Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study, Respiratory Medicine (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.002.

- Górecka 2009** Górecka D. Wskaźniki prognostyczne w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Przew Lek* 2006; 2: 67–70.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Juniper 1994** Juniper EF, Guyatt GH, Willan A et al. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7.
- Juniper 1999** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265-70.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 401–412.
- Laube 2011** Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-1331.
- Leidy 2003** Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003;124(6):2182-2191.
- Lindberg 2007** Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology (Carlton, Vic)* 2007; 12(5):732-739
- Mahler 2004** Mahler DA, Witek TJ. The MCID - of the Transition Dyspnea Index is a Total Score of One Unit. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2004;2(1):99-103.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Morice 2007** Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11):1874-1883
- Morice 2008** Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thoren A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *Pulm Pharmacol*

- Ther 2008; 21(1):32-39
- Morice 2008a** Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1):152-159
- MZ 02/04/2012** 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.
- Nannini 2013** Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Holmes Rebecca, Normansell Rebecca. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (11)
- Nannini 2013a** Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Kesterton Annabel. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (8)
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Pierzchała 2017** Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. W: *Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna*.
- Rennard 2009** Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69(5):549-565
- Sharafkhaneh 2012** Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106(2):257-268
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*.

2017 Sep 21;358;j4008.

Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

***Symbicort APD
2017***

Śliwiński 2014

Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2014; 82,3: 227-263.

Tashkin 2008

Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68(14):1975-2000

Tronde 2008

Tronde A, Gillen M, Borgstrom L, Lotvall J, Ankerst J. Pharmacokinetics of budesonide and formoterol administered via 1 pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma and COPD. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(11):1300-1308

Wells 2012

Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

WHO-UMC 2018

VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 27.06.2018 r.