

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.00



ATECTURA® BREEZHALER® W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
3.1. Schemat przeprowadzania analizy	15
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	15
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	17
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	18
3.5. Ekstrakcja danych	18
3.6. Analiza statystyczna.....	19
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	21
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	25
5.1. Badania dla MF/IND.....	25
5.2. Badania dla FP/SAL.....	29
5.3. Ocena homogeniczności badań.....	30
6. ANALIZA KLINICZNA DLA PORÓWNIANIA MF/IND vs FP/SAL	34
6.1. Porównanie MF/IND (wysoka dawka) vs FP/SAL (wysoka dawka) – porównanie bezpośrednie.....	34
6.1.1. Czynność płuc.....	34
6.1.2. Kontrola objawów astmy	35
6.1.3. Jakość życia.....	37
6.1.4. Bezpieczeństwo	38
6.2. Porównanie MF/IND (średnia dawka) vs FP/SAL (wysoka dawka) – porównanie bezpośrednie.....	39

6.2.1.	Czynność płuc.....	39
6.2.2.	Kontrola objawów astmy	40
6.2.3.	Jakość życia.....	43
6.2.4.	Bezpieczeństwo	43
6.3.	Porównanie MF/IND (niska dawka) vs FP/SAL (niska dawka) – zestawienie jakościowe.....	45
6.3.1.	Czynność płuc.....	45
6.3.2.	Zaostrzenia ogółem.....	45
6.3.3.	Kontrola objawów astmy	46
6.3.4.	Bezpieczeństwo	46
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	47
7.1.	Alerty bezpieczeństwa	47
7.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	49
8.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	51
9.	WNIOSKI KOŃCOWE	52
10.	OGRANICZENIA.....	53
11.	DYSKUSJA	54
12.	BIBLIOGRAFIA	57
13.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	60
ANEKS A.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	63
■	63
■	65
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	67
B.1.	Badania dla MF/IND.....	67
B.2.	Badania dla FP/SAL.....	70
B.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	75
ANEKS C.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA MF/IND VS MF W NISKICH DAWKACH (BADANIE QUARTZ)	91
C.1.	Czynność płuc.....	91
C.2.	Kontrola objawów astmy	91
C.2.1.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ	91
C.2.2.	Zaostrzenia	92

C.2.3. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby	93
C.3. Jakość życia	93
C.4. Bezpieczeństwo	94
ANEKS D. BADANIA WYKLUCZONE	96
ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	112
ANEKS F. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAN KLINICZNYCH.....	115
F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	115
F.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	119

Indeks skrótów

ACQ	Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (<i>Asthma Control Questionnaire</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
ADR	Działanie niepożądane leku (<i>Adverse drug reaction</i>)
AER	Średnia roczna częstość zaostrzeń (<i>Annual exacerbation rate</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQLQ-S	Ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
BID	Dwa razy na dobę (<i>fac. Bis in die</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
DPI	Inhalator suchego proszku (<i>Dry powder inhaler</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FAS	Analiza wyników FAS (<i>Full set analysis</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEF	Natężony przepływ wydechowy (<i>Forced expiratory flow</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FP	Flutikazonu propionian
FU	Okres dodatkowej obserwacji w badaniu (<i>Follow-up</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)

hd	Wysoka dawka (<i>High dose</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
ICS	Wziewne kortykosteroidy (<i>Inhaled corticosteroids</i>)
IND	Indakaterol
IRT	Technologia interaktywnej odpowiedzi (<i>Interactive response technology</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat</i>)
LABA	Długodziałający β 2-agonista (<i>Long acting β2-agonist</i>)
ld	Niska dawka (<i>Low dose</i>)
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least squares mean</i>)
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (<i>Minimal clinically important difference</i>)
md	Średnia dawka (<i>Medium dose</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MF	Mometazonu furoinian
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)

OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo (<i>Probability</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (<i>Population, intervention, comparator, outcomes</i>)
po	Doustnie (<i>łac. Per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per protocol</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RI	Okres <i>run-in</i> badania (<i>Run-in</i>)
RO	Okres <i>run-out</i> badania (<i>Run-out</i>)
RoB	Ocena ryzyka błędu systematycznego (<i>Risk of bias</i>)
RWD	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-world data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SAL	Salmeterol
SAS	Analiza wyników SAS (<i>Safety analysis set</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
t-FEV1	Zmiana FEV1 względem wartości wyjściowej (<i>Trough FEV1</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

w.n. Wartość należna

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (<i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – flutikazonu furoinian • FP – flutikazonu propionian • BDP – beklometazon • BUD – budezonid • MF – mometazonu furoinian • CIC - cyklezonid
LABA długodziałający β2-agonista/beta-2 mimetyk (<i>long-acting β2 agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • IND – indakaterol • VI – wilanterol • OLO – olodaterol
LAMA długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidinium • GLY – glikopironium • BAKL – bromek aktydyny
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND – mometazonu furoinian i indakaterol • FP/SAL – flutikazonu propionian i salmeterol • FF/VI – flutikazonu furoinian i wilanterol • FP/FORM – flutikazonu propionian i formoterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol • BUD/SAL – budezonid i salmeterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidinium i wilanterol • IND/GLY – indakaterol i glikopironium • TIO/OLO – tiotropium i olodaterol • BAKL/FORM – bromek aktydyny i formoterol
ICS/LABA/LAMA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND/GLY – mometazonu furoinian, indakaterol i glikopironium • FF/VI/UMEC – flutikazonu furoinian, wilanterol i umeklidinium • BDP/FORM/GLY – beklometazon, formoterol i glikopironium

Kolorem zielonym oznaczono nowozarejestrowane cząsteczki w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. MF/IND (Atectura® Breezhaler®) oraz MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®)

W ramach analiz HTA opcje terapeutyczne złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji, ale podawanych z oddzielnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu „+”.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ateectura® Breezhaler® (indakaterol/mometazonu fuoininan, MF/IND) w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS, *inhaled corticosteroids*) oraz wziewnych krótko działających β 2-mimetyków.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 odrębne przeszukania w źródłach informacji medycznej. Pierwsze przeszukanie ukierunkowano na odnalezienie dowodów naukowych dla ocenianej interwencji, w ramach których bezpośrednio oceniono skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND względem terapii złożonej z flutikazonu propionianu/salmeterolu (FP/SAL, komparator główny) w ekwiwalentnych dawkach. W drugim przeszukaniu poszukiwano badań dla FP/SAL na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego z MF/IND.

■ Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono łącznie 5 badań RCT, w tym 1 badanie dla porównania niskich dawek MF/IND (80/150 μ g/dobę) względem niskich dawek MF (200 μ g/dobę) – badanie QUARTZ, 1 badanie dla porównania średnich i wysokich dawek MF/IND (160/150 μ g/dobę, 320/150 μ g/dobę) względem średnich i wysokich dawek MF (400 μ g/dobę, 800 μ g/dobę) oraz względem wysokich dawek FP/SAL (1000/100 μ g/dobę) – badanie PALLADIUM.

Na podstawie wyników badania PALLADIUM przeprowadzono porównanie bezpośrednie MF/IND w wysokich dawkach względem ekwiwalentnej dawki FP/SAL. Z uwagi na brak porównania MF/IND w dawkach średnich względem ekwiwalentnej dawki FP/SAL przeprowadzono porównanie z FP/SAL w wysokiej dawce, a podejście to ma charakter konserwatywny (tj. brak różnic w skuteczności względem dawki wysokiej można również traktować jako potwierdzenie braku różnic względem dawki średniej).

Porównanie MF/IND w niskiej dawce względem FP/SAL w dawce ekwiwalentnej przeprowadzono w sposób pośredni zestawiając wyniki uzyskane w badaniu QUARTZ z wynikami 3 badań dla FP/SAL w niskich dawkach (200/100 μ g/dobę) – Bailey 2008, Nelson 200, Ringdal 2003.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

W porównaniu bezpośrednim na podstawie badania PALLADIUM potwierdzono, iż MF/IND w wysokiej i średniej dawce cechuje się nie gorszą skutecznością od FP/SAL w wysokiej dawce w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, którym była zmiana t-FEV1 w 26 tyg. leczenia. Ponadto wysokie i średnie dawki MF/IND cechowały się porównywalnym do wysokich dawek FP/SAL wpływem na ryzyko zaostrzeń, kontrolę astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 oraz jakość życia mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S.

Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND w wysokiej dawce w porównaniu z FP/SAL w wysokiej dawce w odniesieniu do:

- zwiększenia t-FEV1 w ml w 52 tyg. leczenia (MD = 48 [2; 94], p = 0,040),
- zwiększenia porannego PEF w l/min w 26 tyg. leczenia (MD = 13,3 [7,5; 19,1], p < 0,001) oraz 52 tyg. leczenia (MD = 13,8 [7,7; 19,8], p < 0,001),
- zwiększenia wieczornego PEF w l/min w 26 tyg. leczenia (MD = 8,6 [3,1; 14,2], p = 0,002) oraz 52 tyg. leczenia (MD = 9,1 [3,3; 14,9], p = 0,002),
- zwiększenia FEF25-75% w ml/s w 26 tyg. leczenia (MD = 83 [16; 151], p = 0,015),
- skrócenia czasu trwania ciężkiego zaostrzenia w 52 tyg. leczenia (p = 0,025),
- zwiększenia odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej w 26 tyg. leczenia (MD = 4,1 [0,1; 8,0], p = 0,045) oraz 52 tyg. leczenia (MD = 4,3 [0,3; 8,3], p = 0,034)),
- zwiększenia odsetka poranków wolnych od objawów w 52 tyg. leczenia (MD = 4,8 [0,5; 9,1], p = 0,029);

Z kolei w grupie leczonej MF/IND w średniej dawce w porównaniu z grupą FP/SAL w dawce wysokiej uzyskano istotne statystycznie zwiększenie:

- porannego PEF w l/min w 26 tyg. leczenia (MD = 9,0 [3,05; 14,95]) oraz 52 tyg. leczenia (MD = 8,6 [2,45; 14,75]),
- wieczornego PEF w l/min w 26 tyg. leczenia (MD = 6,5 [0,85; 12,15]) oraz 52 tyg. leczenia (MD = 6,6 [0,70; 12,50]).

Porównanie pośrednie metodą zestawienia jakościowego

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego można uznać za spójne z wynikami uzyskanymi w porównaniu bezpośrednim i świadczą o tym, iż terapia MF/IND w niskiej dawce jest terapią nie gorszą od FP/SAL w niskiej dawce.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że MF/IND cechuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do FP/SAL w ekwiwalentnych dawkach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do AE ogółem, AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania leczenia oraz SAE. Na stronach agencji urzędów zajmujących się bezpieczeństwem terapii nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

■ Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż MF/IND (Ateectura® Breezhaler®) to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. W bezpośrednim porównaniu wykazano, że MF/IND cechuje się nie gorszą skutecznością od FP/SAL w zakresie poprawy t-FEV w 26. tygodniu leczenia, porównywalnym wpływem na ryzyko zaostrzeń oraz poprawą w zakresie niektórych II-rzędowych punktów końcowych (np. PEF, odsetek dni wolnych od terapii ratunkowych oraz odsetek poranków wolnych od objawów).

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Atectura® Breezhaler® (indakaterol/mometazonu fuoinian, MF/IND) w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS, *inhaled corticosteroids*) oraz wziewnych krótko działających β 2-mimetyków (SABA).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz SABA.
Interwencja	Atectura® Breezhaler® (MF/IND) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 80/150 μg/dobę (LD), • 160/150 μg/dobę (MD), • 320/150 μg/dobę (HD).
Komparator	Komparator główny: flutikazonu propionian/salmeterol (FP/SAL) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 200/100 μg/dobę (LD), • 500/100 μg/dobę (MD) • 1000/100 μg/dobę (HD).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%; • kontrola objawów astmy, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 i ACQ-5, ○ zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń, ○ terapie ratunkowe, ○ nasilenie objawów; • jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S.
Analiza skuteczności	
Analiza bezpieczeństwa	AE/SAE ogółem, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zaprzestania terapii, zgony, szczególne AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych w literaturze wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Atectura® Breezhaler® [3]

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej

Obszar	Szczegóły
Kryteria włączenia	
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz wziewnych krótko działających β2-mimetyków.
Interwencja	Ateectura® Breezhaler® (MF/IND) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 80/150 µg/dobę (niska dawka), • 160/150 µg/dobę (średnia dawka), • 320/150 µg/dobę (wysoka dawka).
Komparator	Komparator główny: flutikazonu propionian/salmeterol (FP/SAL) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 200/100 µg/dobę (niska dawka), • 500/100 µg/dobę (średnia dawka) • 1000/100 µg/dobę (wysoka dawka). <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.</i></p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%; • kontrola objawów astmy, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 i ACQ-5, ○ zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń,

Obszar	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> ○ terapie ratunkowe, ○ nasilenie objawów; ● jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S; ● bezpieczeństwo: AE/SAE ogółem, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zaprzestania terapii, zgony, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania randomizowane (RCT, <i>randomised controlled trial</i>) z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, ● Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, <i>real-world data</i>) ● Przeglądy systematyczne, ● Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, ● Badania opublikowane wyłącznie w formie pełnotekstowej (w przypadku ocenianej interwencji kwalifikowano także dodatkowe materiały, np. doniesienia konferencyjne oraz raporty z badań klinicznych) <p><i>W przypadku braku zidentyfikowania badań typu RWD dla wnioskowanej interwencji, odstępowano od poszukiwania dowodów naukowych dla komparatorów z tego poziomu wiarygodności.</i></p>
Kryteria wykluczenia	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania z okresem interwencji <12 tyg., <p>Dodatkowe kryteria dotyczące badań do porównania pośredniego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Badania dla FP/SAL, których liczebność stanowiła <50% liczebności w badaniach dla MF/IND. ● Różnice w okresie obserwacji (dla porównywanych punktów końcowych) > 4 tyg.

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

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

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) w ramach przeszukania dla ocenianej interwencji uwzględniono następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony producentów (Novartis),
- Strony agencji regulatorowych (*European Medicines Agency*).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMo, JK). Na poziomie tytułów i abstraktów (etap I) do dalszego etapu kwalifikowano wszystkie doniesienia, które zostały uznane za przydatne przez przynajmniej jednego z analityków. W trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (AST). Stopień zgodności pomiędzy analitykami w etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [5].

Ocenę ryzyka błędu systematycznego włączonych do analizy badań dokonało niezależnie dwóch spośród trzech analityków (MMo, KC, JK), a w przypadku niezgodności opinii ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.1).

Niezależnie od oceny ryzyka błędu systematycznego, każde badanie scharakteryzowano również pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, parametry spirometryczne, status palacza),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawkowanie, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z włączonych badań przeprowadził jeden analityk (KC) według opracowanych formularzy, których wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.2). Poprawność ekstrakcji została

sprawdzona przez innego analityka (MMo). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST).

W pierwszej kolejności ekstrahowano najbardziej precyzyjne dane pochodzące z publikacji głównych i raportów z badań klinicznych, w dalszej kolejności z innych publikacji (np. materiałów konferencyjnych). W przypadku dostępności kilku źródeł dla tego samego punktu końcowego, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej kompletnej pod względem raportowanego wyniku.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT, NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) oraz NNH (*number needed to harm*) prezentowano wyłącznie, gdy różnica była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano bezwzględną różnicę ryzyka (RD, *risk difference*). Dane ciągłe, o ile nie zaznaczono inaczej, przedstawiano w postaci zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least squares mean*) względem wartości wyjściowej oraz błędu standardowego (SE, *standard error*). W przypadku braku dostępności w badaniach wyniku w postaci zmiany względem wartości wyjściowej, w miarę możliwości obliczano ją samodzielnie lub prezentowano wartości końcowe. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*), punktów końcowych związanych z czasem w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*), natomiast punktów końcowych związanych z częstotliwością zdarzeń w postaci współczynnika częstości (*rate ratio*). Wartości parametrów względnych i bezwzględnych wraz z 95% przedziałem ufności (CI, *confidence interval*) przedstawiono w oparciu obliczenia przeprowadzone przez autorów badań, o ile takie dane były dostępne. W przypadku braku kompletu danych, brakujące parametry oszacowywano samodzielnie. Ponadto, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono również wyniki analiz statystycznych przeprowadzonych przez autorów badań, wyrażonych w postaci wartości p. Za granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych bezpośrednie porównanie MF/IND z FP/SAL, możliwe było tylko dla jednego rodzaju ekwiwalentnych dawek, tj. wysokich. Dla niskich dawek MF/IND względem niskich dawek FP/SAL konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego. W zestawieniu jakościowym uwzględniono wyłącznie punkty końcowe, spójne pod względem definicji oraz okresów obserwacji, dla których różnica względem okresu obserwacji z badań dla MF/IND nie przekraczała 4 tyg.

[Redacted text block]



4. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł danych odnaleziono 2 badania RCT (13 publikacji) dla ocenianej interwencji:

- QUARTZ (8 publikacji) dla porównania MF/IND (niska dawka) (80/150 µg/dobę) vs MF (niska dawka) (200 µg/dobę),
- PALLADIUM (6 publikacji) dla MF/IND (średnia i wysoka dawka) (160/150 µg, 320/150 µg) względem (średniej i wysokiej dawki) MF (400 µg/dobę, 800 µg/dobę) oraz FP/SAL (wysoka dawka) (1000/100 µg/dobę)

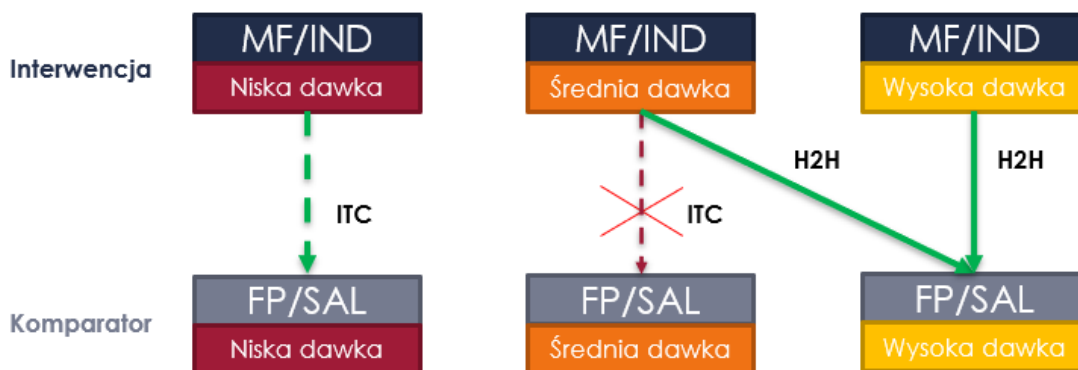
Na podstawie badania PALLADIUM bezpośrednio porównano MF/IND (wysoka dawka) z FP/SAL (wysoka dawka). Ponadto, przeprowadzono również ocenę MF/IND (średnia dawka) względem FP/SAL (wysoka dawka) wychodząc z założenia, że wnioski z takiego porównania odnośnie skuteczności będą adekwatne również dla porównania z dawką ekwiwalentną FP/SAL, a założenie to można uznać za konserwatywne.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących MF/IND (niska dawka) z FP/SAL (niska dawka), dlatego przeprowadzono dodatkowe przeszukanie pod kątem prac umożliwiających porównanie pośrednie, w ramach którego zidentyfikowano 3 badania dla FP/SAL (niska dawka) (200/100 µg/dobę): Bailey 2008, Nelson 2000, Ringdal 2003, opisane w 3 publikacjach. Szczegóły dotyczące rodzaju porównań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono na wykresie i tabeli poniżej (Rysunek 1, Tabela 4).

W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych badań opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną ani opracowań wtórnych.

Zestawienie włączonych badań oraz diagramy PRISMA obrazujące proces selekcji badań przedstawiono poniżej (Tabela 5, Rysunek 2, Rysunek 3), natomiast badania wykluczone zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks D)

Rysunek 1.
Schemat planowanych porównań w analizie klinicznej



ITC – (*Indirect Treatment Comparison*) Porównanie pośrednie; H2H (*Head two Head*)– badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem. Kolorem zielonym oznaczono planowane porównania.

Tabela 4.
Podsumowanie rodzajów porównań w niniejszej analizie klinicznej wraz z rodzajem testowanej hipotezy

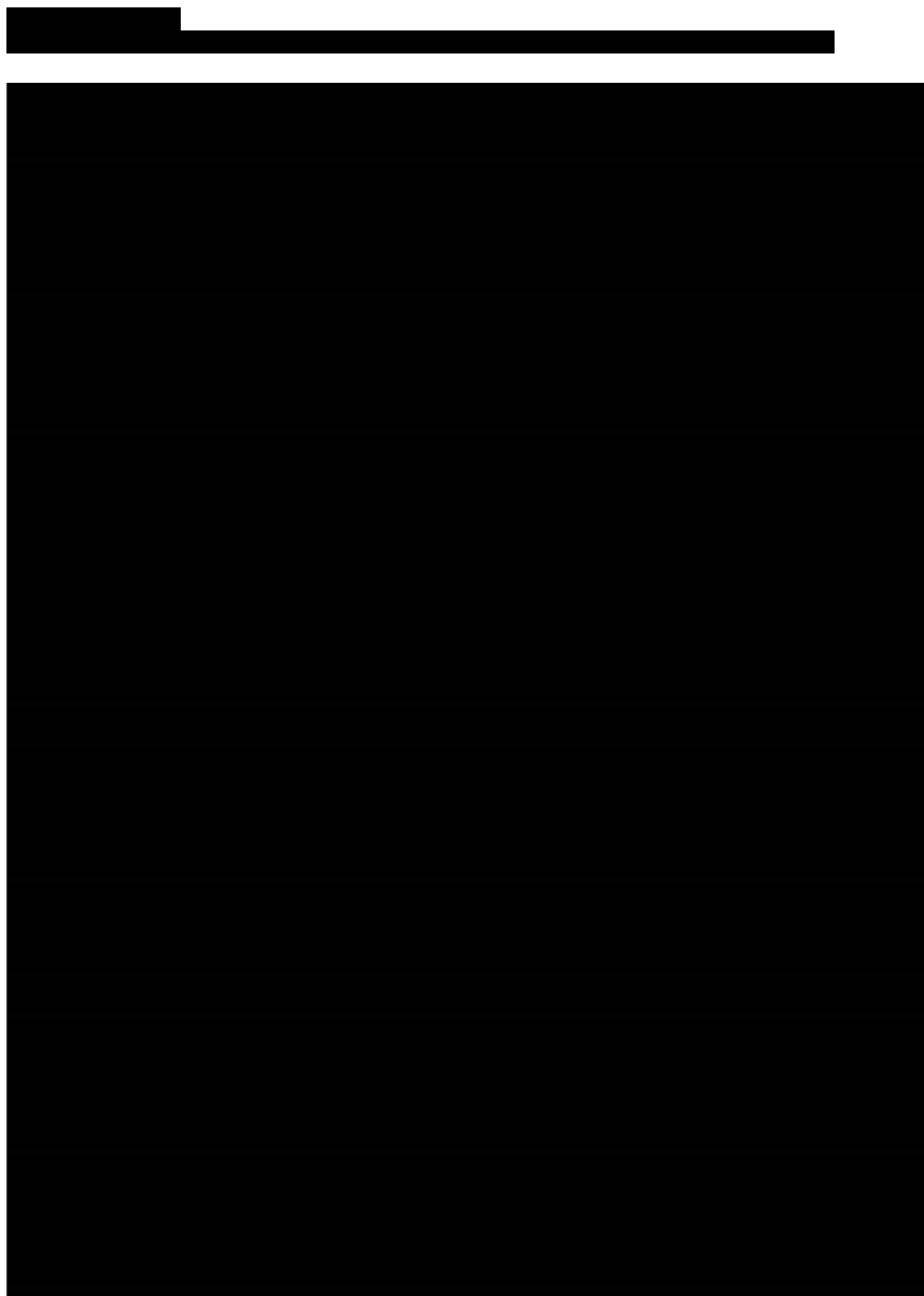
Rodzaj porównania	Interwencja (dobowa dawka)	Komparator (dobowa dawka)	Testowana hipoteza
Bezpośrednie	Wysokie dawki MF/IND (320/150 µg)	Wysokie dawki FP/SAL (1000/100 µg)	<i>Non-inferiority</i> ^a
	Średnie dawki MF/IND (160/150 µg)	Wysokie dawki FP/SAL (1000/100 µg)	<i>Non-inferiority</i> ^a
Pośrednie	Niskie dawki MF/IND (80/150 µg)	Niskie dawki FP/SAL (200/100 µg)	<i>Non-inferiority</i>

a) W miarę dostępności danych, testowano również hipotezę *superiority*.

Tabela 5.
Zestawienie badań włączonych dla MF/IND

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.	
Badania dla MF/IND				
QUARTZ	CQVM149B2303	Raport Novartis do badania QUARTZ	[4]	
	D'Andrea 2019	Abstrakt do badania QUARTZ	[5]	
	EMA 2020	Raport EMA dla produktu leczniczego Ateectura® Breezhaler®	[6]	
	EUCTR2016-000472-22	Raport Clinicaltrialsregister.eu do badania QUARTZ	[7]	
	Kornmann 2019	Abstrakt do badania QUARTZ	[8]	
	Kornmann 2020	Publikacja główna do badania QUARTZ	[9]	
	NCT02892344	Raport Clinicaltrials.gov do badania QUARTZ	[10]	
	-	Materiały dostarczone przez Zamawiającego	[11]	
	PALLADIUM	CQVM149B2301	Raport Novartis do badania PALLADIUM	[12]
		EMA 2020	Raport EMA dla produktu leczniczego Ateectura® Breezhaler®	[6]
EUCTR2015-002529-21		Raport Clinicaltrialsregister.eu do badania PALLADIUM	[13]	
NCT02554786		Raport Clinicaltrials.gov do badania PALLADIUM	[14]	
van Zyl-Smit 2019		Abstrakt do badania PALLADIUM	[15]	
van Zyl-Smit 2020		Publikacja główna do badania PALLADIUM	[16]	
Badania dla FP/SAL w niskiej dawce				
Bailey 2008	Bailey 2008	Publikacja główna	[17]	
Nelson 2000	Nelson 2000	Publikacja główna	[18]	

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.
Ringdal 2003	Ringdal 2003	Publikacja główna	[19]



[Redacted text]

[Redacted text]

5. Charakterystyka badań klinicznych

5.1. Badania dla MF/IND

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badania kliniczne w układzie grup równoległych fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT), dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND (QUARTZ, PALLADIUM). Badanie QUARTZ miało na celu ocenę niskich dobowych dawek MF/IND (80/150 µg) względem niskich dawek MF (200 µg), natomiast badanie PALLADIUM zaprojektowano jako badanie pięcioramienne, w ramach którego skuteczność średnich i wysokich dawek MF/IND (160/150 µg, 320/150 µg) oceniano względem ekwiwalentnych dobowych dawek MF (400 µg, 800 µg), a ponadto, wysokie dawki MF/IND porównywano również względem wysokiej dobowej dawki FP/SAL (1000/100 µg).

Randomizacja w badaniach PALLADIUM i QUARTZ została przeprowadzona prawidłowo, ze stratyfikacją pod względem wieku oraz regionu geograficznego, a ukrycie kodu alokacji zapewniło zastosowanie technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *interactive response technology*). W obydwu badaniach zapewniono prawidłowe zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki poprzez zastosowanie odpowiedniego maskowania – pacjenci otrzymywali zarówno inhalator z przydzieloną interwencją, jaki i inhalatory typowe dla pozostałych interwencji, zawierające placebo. Dzięki temu zabiegowi wszyscy pacjenci otrzymali taką samą liczbę inhalatorów w identycznych opakowaniach i o takim samym schemacie podawania, których zawartość nie różniła się wyglądem, smakiem i zapachem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PALLADIUM była zmiana t-FEV₁ w 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej, natomiast w badaniu QUARTZ zmiana t-FEV₁ w 12 tyg. Pozostałe punkty końcowe oceniane w obydwu badaniach obejmowały m.in. kontrolę astmy mierzoną za pomocą kwestionariusza ACQ-7, inne parametry spirometryczne (np. PEF), zaostrzenia, terapię ratunkową, nasilenie objawów astmy, jakość życia mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S oraz profil bezpieczeństwa. Analizy wyników skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), tj. u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii, co odpowiada zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia (mITT, *modified intention-to-treat*). Z kolei bezpieczeństwo oceniano w populacji SAS (*safety analysis set*), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku, w tym nieprzydzieleni losowo pacjenci, którzy omyłkowo otrzymali badany lek.

W obydwu badaniach dla porównań MF/IND względem MF testowano hipotezę *superiority*, natomiast w badaniu PALLADIUM dla porównania wysokich dawek MF/IND i FP/SAL – hipotezę *non-inferiority*. Warunkiem odrzucenia hipotezy zerowej, czyli potwierdzenia, że MF/IND w dawce 320/150 µg jest terapią nie gorszą niż FP/SAL w dawce 1000/100 µg było uzyskanie <-90 ml dla dolnego 95% CI dla

średniej różnicy t-FEV1. Z kolei warunkiem potwierdzenia przewagi (*superiority*) MF/IND nad FP/SAL było uzyskanie >0 ml dla dolnego 95% CI dla średniej różnicy t-FEV1. Z uwagi na dostępność danych w badaniu PALLADIUM, w niniejszej analizie klinicznej zaprezentowano również porównanie MF/IND w dawce 160/150 µg względem FP/SAL 1000/100 µg, przyjmując takie same założenia statystyczne jak w przypadku porównania dla wysokich dawek MF/IND¹. Uznano, iż wykazany brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi dawkami MF/IND i wysokimi dawkami FP/SAL, będzie równoznaczny z faktem, iż oceniana interwencja jest nie gorsza od terapii średnimi dawkami FP/SAL, co stanowi podejście konserwatywne, a z uwagi na fakt, że będzie to porównanie .

W badaniu PALLADIUM uczestniczyło 2 216 pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS lub niskich dawek ICS/LABA, natomiast w badaniu QUARTZ – 802 pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą niskich dawek ICS (z/bez LABA). Średni wiek pacjentów w zależności od grupy i badania wynosił od 45 do 49 lat, a odsetek mężczyzn wahał się w granicach 39–43%. W obydwu badaniach wyjściowe nasilenie objawów astmy mierzone kwestionariuszem ACQ-7 wynosiło ok. 2,2–2,3 pkt. Większość pacjentów zakwalifikowanych do badań nie doświadczyła epizodu zaostrzenia astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania, natomiast >1 zaostrzenie wystąpiło u 6–8% pacjentów z badania PALLADIUM i <1% z badania QUARTZ. Wyjściowy FEV1 u pacjentów z badania PALLADIUM wynosił ok. 67% w.n., natomiast u chorych w badaniu QUARTZ ok. 73% w.n. Wyjściowy wzrost FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosił odpowiednio ok. 23% i 21%. Wcześniejsze leczenie pacjentów z badania PALLADIUM obejmowało najczęściej niskie dawki ICS/LABA (68–71%), a w drugiej kolejności – średnie lub wysokie dawki ICS (24–29%). W badaniu QUARTZ większość pacjentów była uprzednio leczona niskimi dawkami ICS/LABA (55–57%) lub ICS (41–45%).

Obydwa badania składały się z 3 faz: okresu przed randomizacją, obejmującego 2 tyg. skriningu oraz 2–3 tyg. okresu *run-in*, po którym następowała randomizacja do podwójnie zaślepionej fazy badania, a następnie 30-dniowy okres obserwacji (*follow-up*), mający na celu poszerzoną ocenę bezpieczeństwa terapii (Rysunek 4, Rysunek 5). W okresie *run-in* wszyscy chorzy stosowali ICS w niskich dawkach (np. FP 100 µg BID). Główna faza badania PALLADIUM trwała 52 tyg., natomiast badania QUARTZ – 12 tyg. W badaniu QUARTZ pacjenci stosowali raz dziennie, wieczorem, MF/IND w dawce 80/150 µg za pomocą inhalatora Breezhaler® lub MF w dawce 200 µg za pomocą inhalatora Twisthaler® oraz placebo z alternatywnego inhalatora. W badaniu PALLADIUM MF/IND w dawkach 160/150 µg oraz 320/150 µg podawano za pomocą inhalatora Breezhaler® raz na dobę (wieczorem), MF w dawce 400 µg za pomocą inhalatora Twisthaler® raz (wieczorem) lub dwa razy na dobę (rano i wieczorem), a FP/SAL w dawce 500/100 µg za pomocą inhalatora Diskus® dwa razy na dobę (rano i wieczorem). W celu zaślepienia, wszyscy pacjenci stosowali również placebo z odpowiednich inhalatorów o zdefiniowanych porach dnia. Zarówno w badaniu PALLADIUM, jak i QUARTZ w razie potrzeby dopuszczano stosowanie leczenia ratunkowego (salbutamol, albuterol). Protokół obydwu badań nie dopuszczał możliwości użycia komór inhalacyjnych. Sponsorem badań była firma Novartis

¹ Takie podejście było możliwe z uwagi na fakt, iż wyznaczony przez autorów badania próg dla odrzucenia hipotezy non-inferiority <-90 ml dla 95% CI dla średniej różnicy t-FEV1 został wyznaczony w oparciu o metaanalizę badań dla FP/SAL w różnych dawkach vs PLC.

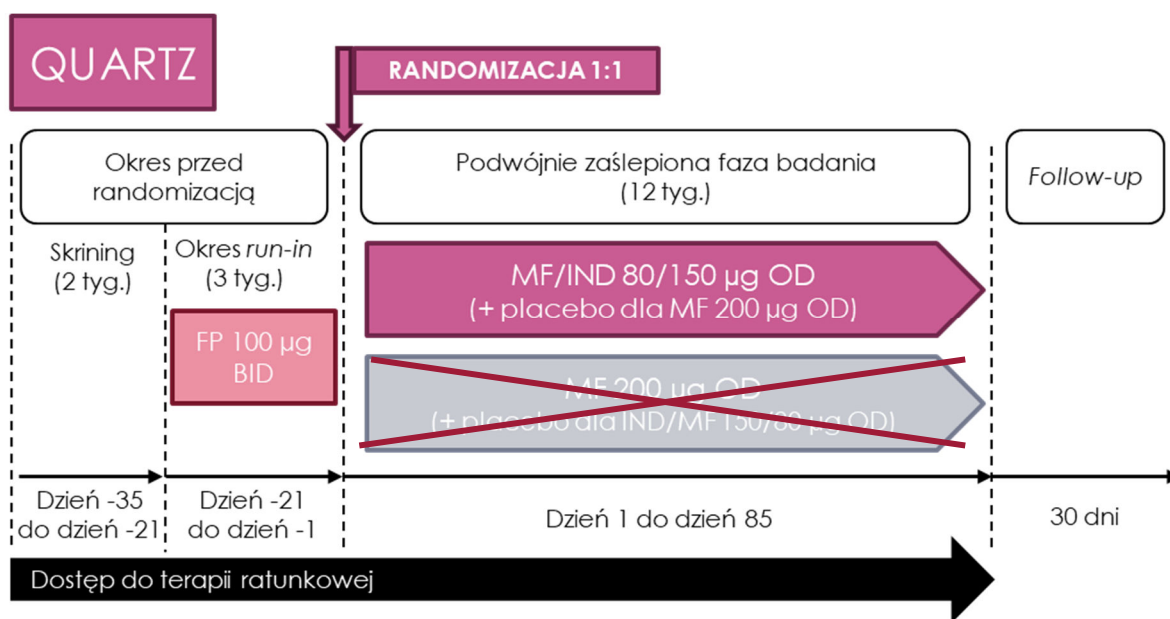
Pharmaceuticals. Ryzyko błędu systematycznego w obydwu badaniach oceniono jako niskie (Tabela 6).

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki badań oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów zaprezentowano w Rozdz. 5.3 dotyczącym homogeniczności badań (Tabela 8, Tabela 9), natomiast szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.1).

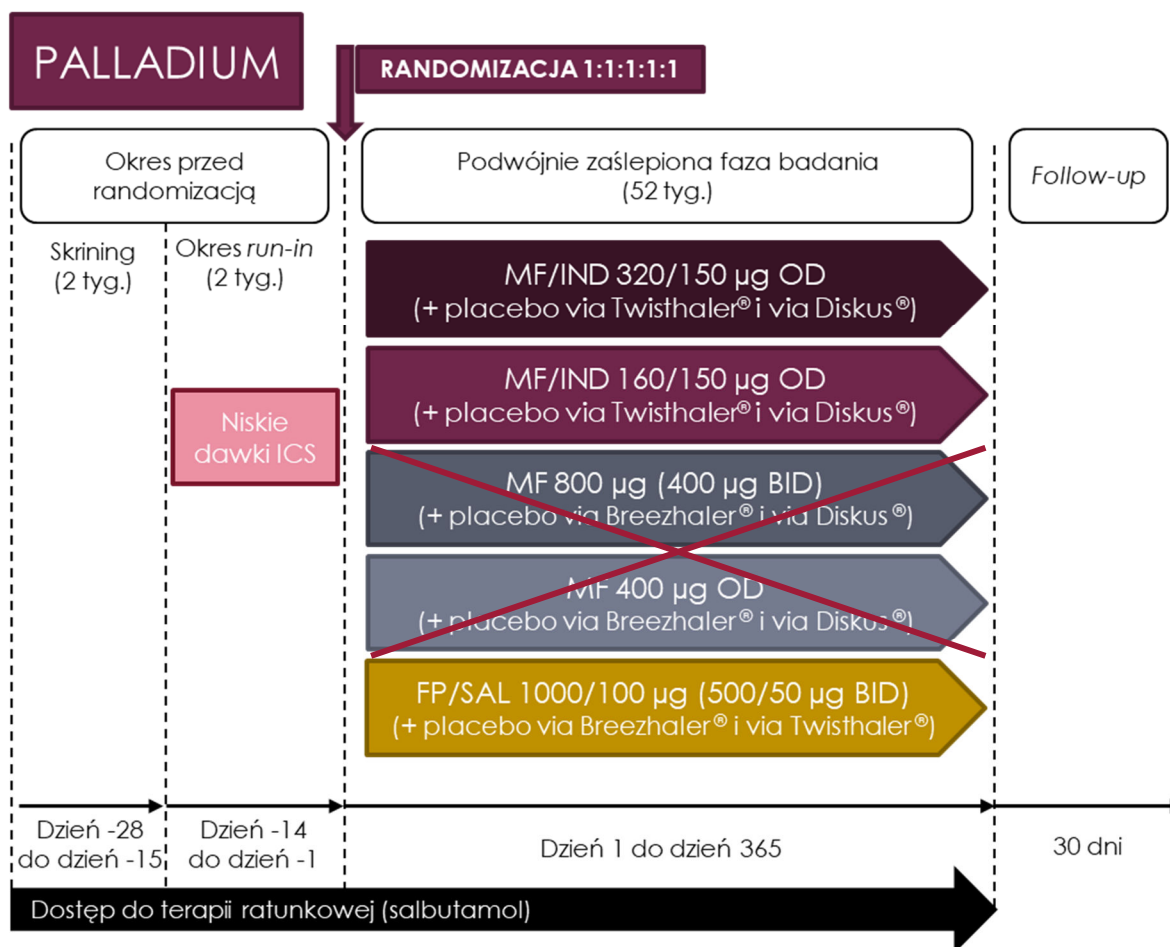
Tabela 6.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla MF/IND na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	PALLADIUM	QUARTZ
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie	Niskie

Rysunek 4.
Schemat badania QUARTZ



Rysunek 5.
Schemat badania PALLADIUM



5.2. Badania dla FP/SAL

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 3 wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badania kliniczne w układzie grup równoległych (podtyp IIA wg AOTMiT), dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa schematu FP/SAL w dobowej dawce 200/100 µg, który porównywano względem niskiej dobowej dawki FP wynoszącej 200 µg (Bailey 2008) oraz względem terapii skojarzonej FP 200 µg z montelukastem 10 mg (Nelson 2000, Ringdal 2003).

W badaniu Ringdal 2003 randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem komputerowego programu PACT (*patient allocation for clinical trials*), natomiast w pozostałych badaniach nie podano szczegółów dotyczących procesu randomizacji i alokacji. We wszystkich badaniach zadbano o prawidłowe zaślepienie pacjentów – we wszystkich badaniach FP/SAL oraz FP były podawane za pomocą tego samego inhalatora (Diskus®), a ponadto w badaniach Nelson 2000 oraz Ringdal 2003 pacjenci zrandomizowani do grupy FP/SAL otrzymywali również placebo w postaci tabletek, imitujących montelukast.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Bailey 2008 była roczna częstość zaostrzeń (AER, *annual exacerbation rate*), natomiast w pozostałych badaniach – zmiana porannego PEF w 12 tyg. W badaniach ocenie poddawano również inne punkty końcowe, w tym m.in. parametry spirometryczne (np. FEV1), nasilanie objawów choroby, terapie ratunkowe, profil bezpieczeństwa. W badaniach Bailey 2003 oraz Nelson 2000 wyniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia, natomiast w badaniu Ringdal 2003 – zgodnie ze zmodyfikowaną ITT. We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania Bailey 2008 oraz Ringdal 2003 była firma GlaxoSmithKline, natomiast badania Nelson 2000 – Glaxo Wellcome Inc.

Schemat FP/SAL otrzymało 239 pacjentów w badaniu Bailey 2008, 222 chorych w pracy Nelson 2000 oraz 356 pacjentów w pracy Ringdal 2000. W badaniu Bailey 2008 uczestniczyli wyłącznie pacjenci pochodzenia afroamerykańskiego w wieku 12–65 lat, natomiast do pozostałych badań kwalifikowano pacjentów wieku ≥15 lat, niezależnie od rasy. Średnia wieku w grupie FP/SAL w badaniach Nelson 2000 oraz Ringdal 2003 była zbliżona (40–43 lata), natomiast badanie Bailey 2008 przeprowadzono w grupie nieco młodszej (średnia wieku 31,5 lat). Odsetek mężczyzn w badaniach był porównywalny i wynosił 39–46%. W żadnym z badań nie podano informacji nt. częstości zaostrzeń w ubiegłym roku oraz wyjściowej kontroli objawów mierzonej kwestionariuszem ACQ. Wyjściowy FEV1 u pacjentów stosujących FP/SAL w badaniu Bailey 2008 wynosił ok. 78% w.n., w badaniu Nelson 2000 – ok. 68% w.n., natomiast w badaniu Ringdal 2003 – 76% w.n. Wzrost FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosił ok. 21%, 23% i 27%, odpowiednio. W badaniach Bailey 2008 oraz Nelson 2000 wszyscy pacjenci uprzednio otrzymywali ICS w niskich dawkach, natomiast w badaniu Ringdal 2003 nie podano szczegółowych informacji nt. odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie.

Zaślepioną fazę wszystkich badań poprzedzała 3–4 tyg. niezślepiena faza run-in, w której pacjenci otrzymywali ICS w niskich bądź średnich dawkach via Diskus®. W badaniu Bailey 2008 pacjenci otrzymywali FP w dawce 250 µg BID, a w badaniach Nelson 2000 oraz Ringdal 2003 – 100 µg BID.

Zaślepiąca faza badania Bailey 2008 trwała 52 tyg., natomiast pozostałych badań – 12 tyg. Badanie Bailey 2008 zakończono 4 tyg. fazą *run-out*, w której pacjenci stosowali FP w dawce 250 µg BID, natomiast pacjentów w badaniu Ringdal 2003 obserwowano jeszcze przez kolejne 2 tyg. (*follow-up*). We wszystkich badaniach w trakcie trwania głównych ich faz, pacjenci stosowali FP/SAL w dawce 100/50 µg BID lub FP 100 µg BID za pomocą inhalatora Diskus®. W badaniach Nelson 2000 oraz Ringdal 2003, raz dziennie, wieczorem, zażywali również odpowiednio 1 kapsułkę placebo lub montelukastu w dawce 10 mg. We wszystkich badaniach możliwe było stosowanie terapii ratunkowej (albuterol lub salbutamol), w badaniu Ringdal 2003 chorzy mogli kontynuować stosowanie innych, regularnie przyjmowanych leków przeciwastmatycznych, przy czym podanie doustnych lub pozajelitowych kortykosteroidów było dopuszczalne wyłącznie w przebiegu zaostrzeń.

We badaniach Nelson 2003 i Bailey 2008 w ocenie ryzyka błędu systematycznego stwierdzono „pewne zastrzeżenia”, co wynikało z braku szczegółowych informacji dotyczących sposobu utajnienia alokacji pacjentów, natomiast ryzyko w badaniu Ringdal 2003 oceniono jako niskie (Tabela 7).

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki badań oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów zaprezentowano w Rozdz. 5.3 dotyczącym homogeniczności badań (Tabela 8, Tabela 9), natomiast szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.2).

Tabela 7.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla FP/SAL w niskich dawkach na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Niskie

5.3. Ocena homogeniczności badań

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących niskie dawki MF/IND względem niskich dawek FP/SAL konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, przy czym nie zidentyfikowano badań ze wspólną grupą referencyjną. Ponadto z uwagi na heterogeniczność badań klinicznych w tym obszarze terapeutycznie nie jest możliwe również przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem populacji (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*), jak również metaanalizy sieciowej [20, 21]. Stąd dla oceny skuteczności leczenia MF/IND względem FP/SAL w niskich dawkach, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego. W ocenie homogeniczności uwzględniono wyłącznie badania, na podstawie których

planowano przeprowadzić zestawienie jakościowe, tj. QUARTZ oraz Bailey 2008, Nelson 2000 i Ringdal 2003.

Wszystkie ww. badania cechowały się spójną metodyką, zaprojektowano je bowiem jako wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA wg AOTMiT) w układzie równoległym. Jedyne różnice jakie odnotowano dotyczyły sposobu analizy danych skuteczności – w badaniu QUARTZ wyniki analizowano w populacji FAS, natomiast w badaniach dla FP/SAL zastosowano analizy ITT lub mITT, przy czym nie stanowi to istotnego ograniczenia dla wiarygodności zestawienia jakościowego, gdyż populacja FAS w zależności od punktu końcowego stanowiła od 95 do 100% populacji ITT. Ponadto, okres stosowania interwencji w badaniu Bailey 2008 był dłuższy niż w badaniu QUARTZ (52 tyg. vs 12 tyg.), przy czym dla niektórych punktów końcowych wyniki raportowano również dla wcześniejszych okresów obserwacji. Dwa spośród uwzględnionych dla FP/SAL badań (Nelson 2000, Bailey 2008) cechowało się wyższym ryzykiem błędu systematycznego (Tabela 8).

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyk wyjściowych była utrudniona, gdyż w badaniach dla FP/SAL nie raportowano niektórych danych m.in. liczby wcześniejszych zaostrzeń czy stopnia kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ, a w przypadku badania Ringdal 2003 – również rodzaju uprzednio stosowanej terapii. Ponadto, zauważono, iż średnia wieku pacjentów w badaniu QUARTZ otrzymujących MF/IND była znacznie wyższa (46,1 lat) niż w badaniu Bailey 2008 (31,5 lat). W przeciwieństwie do badania QUARTZ, w badaniach Nelson 2000 oraz Bailey 2008 pacjenci nie byli uprzednio leczeni ICS/LABA, przy czym może to wynikać z faktu, iż stosowanie ICS/LABA było mniej rozpowszechnione ponad dekadę temu. Wyjściowe wartości FEV1 były zbliżone w badaniu QUARTZ oraz w 2 badaniach dla FP/SAL (Bailey 2008, Ringdal 2003), podczas gdy w trzecim badaniu wartości wyjściowe były nieco niższe. Z kolei pod względem wzrostu FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w badaniu QUARTZ był porównywalny jak w badaniu Bailey 2008, natomiast niższy niż w pozostałych 2 pracach dla FP/SAL (Tabela 9). Mimo opisanych powyżej różnic zidentyfikowane prace dla FP/SAL stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe.

Analiza dostępnych w badaniach punktów końcowych wykazała, że przeprowadzenie zestawienia jakościowego jest możliwe wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych spójnych pod względem definicji oraz zbliżonych w zakresie okresu obserwacji (Tabela 10).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza skuteczności	RoB2
		RCT	Z	Układ						
PALLADIUM	MF/IND (160/150) vs MF (400)	TAK	TAK	Równoległy	439 vs 444	RI: 2, OI: 52, FU: 4	26, 52	Superiority	FAS	Niskie
	MF/IND (320/150) vs MF (800)				445 vs 442					
	MF/IND (160/150) vs FP/SAL (1000/100)	TAK	TAK	Równoległy	439 vs 446	RI: 3, OI: 12, FU: 4	12	Non-inferiority	FAS	Niskie
	MF/IND (320/150) vs FP/SAL (1000/100)				445 vs 446					
QUARTZ	MF/IND (150/80) vs MF (200)	TAK	TAK	Równoległy	398 vs 404	RI: 3, OI: 12, FU: 4	12	Superiority	FAS	Niskie
Bailey 2008	FP/SAL (200/100) vs FP (200)	TAK	TAK	Równoległy	239 vs 236	RI: 4, OI: 52, RO: 4	12, 52	Superiority	ITT	Pewne zastrzeżenia
Nelson 2000	FP/SAL (200/100) vs FP + montelukast (200 + 10 mg)	TAK	TAK	Równoległy	222 vs 225	RI: 3, OI: 12	12	Superiority	ITT	Pewne zastrzeżenia
Ringdal 2003	FP/SAL (200/100) vs FP + montelukast (200 + 10 mg)	TAK	TAK	Równoległy	356 vs 369	RI: 4, OI: 12, FU: 2	12	Superiority	mITT	Niskie

FAS – full analysis set; FU – follow-up; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (*intention to treat*); mITT – zmodyfikowana analiza ITT (*modified ITT*); OI – okres interwencji; RI – run-in; RO – run-out; Z – zaślepienie
Pogrubieniem oznaczono ramiona kluczowe dla zestawienia jakościowego.

Tabela 9.
Ocena homogeniczności charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie (dawka [µg/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]		ACQ-7, średnia	FEV1		Uprzednie leczenie astmy	
			Mężczyzn	Pacjentów z >1 zaostrzeniem		Przed podaniem leku rozszerzającego [% w.n.]	Po podaniu leku rozszerzającego [% wzrost]	Niska dawka ICS	Niska dawka ICS/LABA
PALLADIUM	MF/IND (160/150) vs MF (400)	47,4 vs 48,7	42 vs 39	6 vs 6	2,3 vs 2,3	67,3 vs 67,4	22,7 vs 23,0	2 vs 1	68 vs 69
	MF/IND (320/150) vs MF (800)	47,1 vs 47,5	41 vs 43	6 vs 6	2,3 vs 2,3	67,3 vs 67,6	22,8 vs 22,9	<1 vs <1	71 vs 68
	MF/IND (160/150) vs FP/SAL (1000/100)	47,4 vs 48,9	42 vs 43	6 vs 8	2,3 vs 2,3	67,3 vs 66,8	22,7 vs 22,6	2 vs 1	68 vs 68
	MF/IND (320/150) vs FP/SAL (1000/100)	47,1 vs 48,9	41 vs 43	6 vs 8	2,3 vs 2,3	67,3 vs 66,8	22,8 vs 22,6	<1 vs 1	71 vs 68
QUARTZ	MF/IND (150/80) vs MF (200)	46,1 vs 45,1	38 vs 40	<1 vs <1	2,2 vs 2,3	73,3 vs 72,2	20,6 vs 20,7	45 vs 41	55 vs 57
Bailey 2008	FP/SAL (200/100) vs FP (200)	31,5 vs 32,2	40 vs 36	bd	bd	77,8 vs 77,9	20,7 vs 21,9	100 vs 100	0 vs 0
Nelson 2000	FP/SAL (200/100) vs FP + montelukast (200 + 10 mg)	40,2 vs 43,0	39 vs 40	bd	bd	67,9 vs 67,1	23 vs 24	100 vs 100	0 vs 0
Ringdal 2003	FP/SAL (200/100) vs FP + montelukast (200 + 10 mg)	43 vs 43	46 vs 45	bd	bd	75,8 vs 74,3	27,4 vs 27,0	bd	bd

Pogrubieniem oznaczono ramiona kluczowe dla zestawienia jakościowego.

Tabela 10.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	MF/IND 150/80 µg	FP/SAL 200/100 µg			Możliwość porównania	
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003		
Czynność płuc	t-FEV1	✓ (12)	✓ (52)	✓ (12)	✓ (12)	TAK
	PEF (poranny/wieczorny)	✓ (12)	✓ (12, 52)	✓ (12)	✓ (12)	TAK
	t-FVC	✓ (12)	-	-	-	NIE
	FEV25-75%	✓ (12)	-	-	-	NIE
Kontrola objawów astmy	ACQ7	✓ (12)	-	-	-	NIE
	Zaostrzenia	✓ (12)	✓ (52)	✓ (12)	✓ (12)	TAK
	Terapia ratunkowa	✓ (12)	✓ (52)	✓ (12)	x (12)	NIE
	Nasilenie objawów	✓ (12)	✓ (52)	x (12)	x (12)	NIE
Jakość życia	AQLQ-S	✓ (12)	-	-	-	NIE
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	✓ (12)	✓ (52)	x (12)	✓ (12)	TAK
	Rodzaje AE	x (12)	✓ (52)	x (12)	✓ (12)	NIE

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób jakościowy.
x – punkt końcowy oceniany, jednak różnica w sposobie raportowania/definicji/populacji nie pozwala na porównanie.
✓ - oceniany punkt końcowy. W nawiasie podano okres raportowania danych.

6. Analiza kliniczna dla porównania MF/IND vs FP/SAL

6.1. Porównanie MF/IND (wysoka dawka) vs FP/SAL (wysoka dawka) – porównanie bezpośrednie

6.1.1. Czynność płuc

Zmiana t-FEV1 w 26 tyg. leczenia była porównywalna w grupach MF/IND (wysoka dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka), a w analizie statystycznej potwierdzono hipotezę *non-inferiority*. Z kolei po 52 tyg. obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę parametru t-FEV1 u pacjentów leczonych MF/IND (wysoka dawka) w porównaniu z grupą FP/SAL (wysoka dawka). Istotną statystycznie przewagę MF/IND (wysoka dawka) nad FP/SAL (wysoka dawka) odnotowano również w przypadku zmiany porannego i wieczornego PEF w 26 tyg. i 52 tyg. leczenia oraz w odniesieniu do parametru FEF25–75% w 26 tyg. leczenia (Tabela 11).

Tabela 11.
Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
t-FEV1 [ml]							
Zmiana t-FEV1	26	395	281 (16)	391	245 (16)	36 [-7; 80]	0,101 ^b
	52	372	284 (17)	382	236 (17)	48 [2; 94]	0,040
Poranny PEF [l/min]							
Zmiana porannego PEF	26	418	42,4 (2,15)	426	29,1 (2,14)	13,3 [7,5; 19,1]	<0,001
	52	415	42,1 (2,24)	424	28,3 (2,22)	13,8 [7,7; 19,8]	<0,001
Wieczorny PEF [l/min]							
Zmiana wieczornego PEF	26	417	32,5 (2,05)	423	23,9 (2,04)	8,6 [3,1; 14,2]	0,002
	52	416	31,2 (2,14)	422	22,1 (2,13)	9,1 [3,3; 14,9]	0,002
t-FVC [ml]							
t-FVC (wartość końcowa)	26	395	3372 (18)	391	3355 (18)	17 [-31; 65]	0,49
	52	372	3394 (18)	382	3358 (18)	36 [-12; 85]	0,143
FEF25-75% [ml/s]							
Zmiana FEF25-75% (wartość końcowa)	26	395	1775 (25)	391	1692 (25)	83 [16; 151]	0,015
	52	372	1745 (26)	382	1692 (26)	53 [-17; 122]	0,139

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Potwierdzono hipotezę *non-inferiority*. Próg odrzucenia hipotezy zerowej dla hipotezy *non-inferiority* wynosił <-90 ml dla dolnego CI. Dolny CI >0 był równoważny z potwierdzeniem hipotezy *superiority*.

6.1.2. Kontrola objawów astmy

6.1.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ

Poziom kontroli astmy mierzony kwestionariuszami ACQ-7 oraz ACQ-5 nie różnił się statystycznie pomiędzy MF/IND (wysoka dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka). W obu grupach porównywalny był również odsetek pacjentów z minimalnie istotną klinicznie poprawą wyniku wg kwestionariusza ACQ-7 (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 12.
Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) w wysokich dawkach w badaniu PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
ACQ-7 [pkt]							
Zmiana wyniku ACQ-7	26	407	-1,030 (0,035)	410	-0,976 (0,035)	-0,054 [-0,140; 0,031]	0,214
	52	385	-1,066 (0,036)	405	-1,076 (0,035)	0,010 [-0,078; 0,098]	0,824
ACQ-5 [pkt]							
Zmiana wyniku ACQ-5	26	bd	-1,155 (bd)	bd	-1,067 (bd)	-0,088 [-0,194; 0,018]	0,104
	52	bd	-1,229 (bd)	bd	-1,185 (bd)	-0,045 [-0,153; 0,064]	0,422

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 13.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalnie istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^a	RD [95% CI]	
MCID ACQ-7	26	311/407 (76)	311/410 (76)	1,06 [0,76; 1,46]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,746
	52	299/385 (78)	313/405 (77)	1,05 [0,75; 1,49]	0,004 [-0,05; 0,06]	0,771

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.1.2.2. Zaostrzenia

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND (wysoka dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka) odnośnie średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń, ryzyka wystąpienia poszczególnych typów zaostrzeń, a także czasu do pierwszego wystąpienia zaostrzenia (Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16), natomiast czas trwania ciężkich zaostrzeń był istotnie statystycznie krótszy u pacjentów stosujących MF/IND (wysoka dawka) niż u pacjentów w grupie kontrolnej (Tabela 17).

Tabela 14.
Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate ratio [95% CI] ^a	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	52	443	0,25 [0,20; 0,32]	444	0,27 [0,22; 0,34]	0,93 [0,67; 1,29]	0,669
Ciężkie zaostrzenia	52	443	0,13 [0,09; 0,17]	444	0,14 [0,10; 0,19]	0,89 [0,58; 1,37]	0,597
Zaostrzenia ogółem	52	443	0,49 [0,41; 0,60]	444	0,52 [0,43; 0,63]	0,95 [0,72; 1,23]	0,681

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 15.
Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	66/443 (15)	85/444 (19)	0,74 [0,52; 1,05]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Ciężkie zaostrzenie	52	36/443 (8)	53/444 (12)	0,65 [0,42; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,001]	bd
Umiarkowane zaostrzenie	52	34/443 (8)	41/444 (9)	0,82 [0,51; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Łagodne zaostrzenie	52	59/443 (13)	67/444 (15)	0,86 [0,59; 1,26]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
Zaostrzenia ogółem	52	113/443 (26)	136/444 (31)	0,78 [0,58; 1,04]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	52	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 [0,25; 9,06]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaostrzenie powodujące zaprzestanie leczenia	52	1/443 (<1)	2/444 (<1)	0,50 [0,05; 5,53]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd

Tabela 16.
Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy [dni]							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	443	366 (2–389)	444	366 (2–395)	0,81 [0,59; 1,12]	0,209
Ciężkie zaostrzenie	52	443	367 (2–389)	444	366 (3–395)	0,71 [0,47; 1,09]	0,115
Zaostrzenia ogółem	52	443	366 (2–389)	444	365 (2–394)	0,84 [0,66; 1,08]	0,185
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [dni]							
Hospitalizacja	52	443	367 (2–389)	444	367 (3–395)	1,62 [0,27; 9,70]	0,599
Czas do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia astmy [dni]							
Zaprzestanie leczenia	52	443	367 (2–389)	444	367 (3–395)	0,54 [0,05; 6,01]	0,618

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 17.
Czas trwania zaostrzeń astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (hd)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	443	2,6 (10,60)	444	3,1 (9,68)	-0,50 [-1,84; 0,84]	0,059
Ciężkie zaostrzenie	52	443	1,3 (6,02)	444	1,9 (7,76)	-0,60 [-1,51; 0,31]	0,025
Zaostrzenia ogółem	52	443	5,4 (18,81)	444	5,1 (14,48)	0,30 [-1,91; 2,51]	0,074

a) Wartość raportowana przez autorów badania. Test van-Elteren.

6.1.2.3. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

W grupie stosującej MF/IND (wysoka dawka) obserwowano istotne statystycznie zwiększenie odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej w porównaniu z FP/SAL (wysoka dawka) w 26 tyg. oraz 52 tyg. leczenia. Ponadto, leczenie MF/IND (wysoka dawka) prowadziło również do zwiększenia odsetka poranków wolnych od objawów względem grupy kontrolnej (Tabela 18). Pozostałe punkty końcowe związane z terapią ratunkową i nasileniem objawów, a także częstość występowania ciężkich powikłań astmy były porównywalne w obydwu grupach (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 18.
Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (HD)		FP/SAL (HD)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
Terapia ratunkowa							
Zmiana średniej liczby inhalacji lekiem ratunkowym	26	426	-0,96 (0,06)	432	-0,87 (0,06)	-0,09 [-0,24; 0,07]	0,29
	52	426	-1,00 (0,06)	432	-0,91 (0,06)	-0,09 [-0,25; 0,06]	0,245
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej	26	412	31,5 (1,53)	421	27,4 (1,52)	4,1 [0,1; 8]	0,045
	52	408	33,1 (1,55)	416	28,8 (1,54)	4,3 [0,3; 8,3]	0,034
Dawka ogólnoustrojowych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń [mg]	52	443	26,0 (136,92) ^b	444	26,9 (114,36) ^b	-0,90 [-17,50; 15,70] ^c	bd
Nasilenie objawów							
Zmiana średniej dziennego nasilenia objawów	52	401	-0,91 (0,051)	405	-0,83 (0,051)	-0,08 [-0,22; 0,05]	0,209
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów	52	401	28,3 (1,72)	405	24,9 (1,72)	3,4 [-1,1; 7,9]	0,135
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia	52	416	28,0 (1,69)	423	24,8 (1,68)	3,2 [-1,2; 7,7]	0,151
Zmiana odsetka poranków wolnych od objawów	52	415	25,5 (1,66)	424	20,7 (1,65)	4,8 [0,5; 9,1]	0,029
Zmiana odsetka nocy bez przerwania snu	52	415	17,0 (1,28)	424	16,1 (1,27)	0,9 [-2,5; 4,3]	0,588

a) Wartość raportowana przez autorów badania.
b) Średnia arytmetyczna (SD).
c) Obliczenia własne.

Tabela 19.
Ciężkie powikłania astmy dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (HD)	FP/SAL (HD)	MF/IND vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie powikłania astmy	52	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 [0,25; 9,06]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd

Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

6.1.3. Jakość życia

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S była porównywalna pomiędzy MF/IND (wysoka dawka) i FP/SAL (wysoka dawka) (Tabela 20).

Tabela 20.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (HD)		FP/SAL (HD)		MF/IND vs FP/SAL	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
Zmiana wyniku AQLQ-S [pkt]	26	406	0,754 (0,037)	410	0,668 (0,037)	0,085 [-0,017; 0,188]	0,103
	52	384	0,813 (0,039)	405	0,772 (0,038)	0,041 [-0,067; 0,148]	0,455

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.1.4. Bezpieczeństwo

Ryzyko AE ogółem, SAE ogółem, AE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy MF/IND (wysoka dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka). W żadnej z grup nie odnotowano również zgonu (Tabela 21). W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia w ramieniu MF/IND (wysoka dawka) rzadziej raportowano infekcje górnych dróg oddechowych, w tym w szczególności infekcje wirusowe, natomiast w zakresie pozostałych AE nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami (Tabela 22).

Tabela 21.

Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	MF/IND (HD)	FP/SAL (HD)	MF/IND vs FP/SAL		p	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]		
AE	Ogółem	286/443 (65)	290/444 (65)	0,97 [0,73; 1,27]	-0,01 [-0,07; 0,06]	bd
	Związane z leczeniem ^a	37/443 (8)	32/444 (7)	1,17 [0,72; 1,92]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
SAE ogółem	21/443 (5)	21/444 (5)	1,00 [0,54; 1,86]	0,0001 [-0,03; 0,03]	bd	
AE prowadzące do zaprzestania terapii	9/443 (2)	11/444 (2)	0,82 [0,33; 1,99]	-0,004 [-0,02; 0,02]	bd	
Zgon	0/443 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd	

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

a) Raportowane jako zdarzenia podejrzewane o związek z leczeniem.

Tabela 22.

AE szczegółowe dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (MD) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	MF/IND (HD)	FP/SAL (HD)	MF/IND vs FP/SAL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE					
Astma (zaostrenie)	113/443 (26)	137/444 (31)	0,77 [0,57; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	50/443 (11)	47/444 (11)	1,07 [0,70; 1,64]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Ból głowy	26/443 (6)	22/444 (5)	1,20 [0,67; 2,14]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	22/443 (5)	38/444 (9)	0,56 [0,32; 0,96]	NNT=28 [15; 338]	bd
Zapalenie oskrzeli	20/443 (5)	17/444 (4)	1,19 [0,61; 2,30]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Grypa	12/443 (3)	15/444 (3)	0,80 [0,37; 1,72]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Nadciśnienie	10/443 (2)	6/444 (1)	1,69 [0,61; 4,68]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zapalenie gardła	10/443 (2)	14/444 (3)	0,71 [0,31; 1,61]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Wirusowe zapalenie dróg oddechowych	10/443 (2)	13/444 (3)	0,77 [0,33; 1,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

Punkt końcowy	MF/IND (HD)	FP/SAL (HD)	MF/IND vs FP/SAL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Nieżyt nosa	10/443 (2)	8/444 (2)	1,26 [0,49; 3,22]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Ból pleców	9/443 (2)	8/444 (2)	1,13 [0,43; 2,96]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
Kaszel	8/443 (2)	8/444 (2)	1,00 [0,37; 2,69]	0,00004 [-0,02; 0,02]	bd
Infekcja wirusowa	7/443 (2)	6/444 (1)	1,17 [0,39; 3,52]	0,002 [-0,01; -0,02]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	7/443 (2)	21/444 (5)	0,32 [0,14; 0,77]	NNT=32 [19; 117]	bd
Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych	5/443 (1)	8/444 (2)	0,62 [0,20; 1,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
SAE					
Astma (zaostření)	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 [0,25; 9,06]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Ostry zawał mięśnia sercowego	2/443 (<1)	1/444 (<1)	2,01 [0,18; 22,24]	0,002 [-0,005; 0,01]	bd
Zapalenie płuc	1/443 (<1)	0/444 (0)	3,01 [0,12; 74,18]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Zapalenie otrzewnej	0/443 (0)	3/444 (1)	0,14 [0,01; 2,76]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Złamanie żebra	0/443 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd
AE szczególnego zainteresowania					
Hospitalizacja z intubacją oraz zgon z powodu zdarzeń związanych z astmą	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 [0,25; 9,06]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Toksyczność wątroby	8/443 (2)	12/444 (3)	0,66 [0,27; 1,64]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Błąd w otrzymanym leczeniu ^a	0/443 (0)	1/444 (<1)	0,33 [0,01; 8,20]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Paradoksalny skurcz oskrzeli	0/443 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd
Wydłużenie odcinka QTc oraz powiązane z leczeniem wydłużenia odcinka QTc	2/443 (<1)	2/444 (<1)	1,00 [0,14; 7,15]	0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszona gęstość mineralna kości	2/443 (<1)	1/444 (<1)	2,01 [0,18; 22,24]	0,002 [-0,005; 0,01]	bd

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

a) Kategoria ryzyka zdefiniowana jako zamiana urządzenia lub połknięcie kapsułki.

6.2. Porównanie MF/IND (średnia dawka) vs FP/SAL (wysoka dawka) – porównanie bezpośrednie

6.2.1. Czynność płuc

Poprawa większości parametrów spirometrycznych była porównywalna w grupach MF/IND (średnia dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka), z wyjątkiem zmiany porannego i wieczornego PEF w 26 tyg. i 52 tyg. leczenia, w przypadku których odnotowano różnicę na korzyść MF/IND (średnia dawka) (Tabela 23).

Tabela 23.
Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (MD)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
t-FEV1 [ml]							
Zmiana t-FEV1	26	389	286 (16)	391	245 (16)	41 [-3,35; 85,35] ^a	bd
	52	383	255 (17)	382	236 (17)	19 [-28,12; 66,12]	bd
Poranny PEF [l/min]							
Zmiana porannego PEF	26	419	38,1 (2,15)	426	29,1 (2,14)	9 [3,05; 14,95]	bd
	52	420	36,9 (2,22)	424	28,3 (2,22)	8,6 [2,45; 14,75]	bd
Wieczorny PEF [l/min]							
Zmiana wieczornego PEF	26	420	30,4 (2,04)	423	23,9 (2,04)	6,5 [0,85; 12,15]	bd
	52	420	28,7 (2,13)	422	22,1 (2,13)	6,6 [0,70; 12,50]	bd
t-FVC [ml]							
t-FVC (wartość końcowa)	26	389	3387 (18)	391	3355 (18)	32 [-17,89; 81,89]	bd
	52	383	3364 (18)	382	3358 (18)	6 [-43,89; 55,89]	bd
FEF25-75% [ml/s]							
Zmiana FEF25-75% (wartość końcowa)	26	389	1738 (25)	391	1692 (25)	46 [-23,30; 115,30]	bd
	52	383	1686 (26)	382	1692 (26)	-6 [-78,07; 66,07]	bd

a) Potwierdzono hipotezę *non-inferiority*. Próg odrzucenia hipotezy zerowej dla hipotezy *non-inferiority* wynosił <-90 ml dla dolnego CI. Dolny CI >0 był równoważny z potwierdzeniem hipotezy *superiority*.

6.2.2. Kontrola objawów astmy

6.2.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ

Poziom kontroli astmy mierzony kwestionariuszami ACQ-7 oraz ACQ-5 nie różnił się statystycznie pomiędzy MF/IND (średnia dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka). W obu grupach porównywalny był również odsetek pacjentów z minimalnie istotną klinicznie poprawą wyniku wg kwestionariusza ACQ-7 (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.
Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) w wysokiej dawce w badaniu PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (HD)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
ACQ-7 [pkt]							
Zmiana wyniku ACQ-7	26	407	-1,036 (0,035)	410	-0,976 (0,035)	-0,06 [-0,16; 0,04]	bd
	52	397	-1,114 (0,036)	405	-1,076 (0,035)	-0,04 [-0,14; 0,06]	bd
ACQ-5 [pkt]							
Zmiana wyniku ACQ-5	26	bd	-1,185 (bd)	bd	-1,067 (bd)	-0,12 [bd]	bd
	52	bd	-1,29 (bd)	bd	-1,185 (bd)	-0,10 [bd]	bd

Tabela 25.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalnie istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
MCID ACQ-7	26	310/407 (76)	311/410 (76)	1,02 [0,74; 1,40]	0,003 [-0,06; 0,06]	bd
	52	326/397 (82)	313/405 (77)	1,35 [0,95; 1,91]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej.

6.2.2.2. Zaostrzenia

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND (średnia dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka) odnośnie średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń, ryzyka wystąpienia poszczególnych typów zaostrzeń, czasu do pierwszego wystąpienia zaostrzenia, jak również czasu trwania zaostrzeń (Tabela 26 Tabela 27 Tabela 28 Tabela 29).

Tabela 26.

Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate ratio [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	52	437	0,27 [0,21; 0,34]	444	0,27 [0,22; 0,34]	1,00 [bd]	bd
Ciężkie zaostrzenia	52	437	0,13 [0,10; 0,18]	444	0,14 [0,10; 0,19]	0,93 [bd]	bd
Zaostrzenia ogółem	52	437	0,48 [0,40; 0,59]	444	0,52 [0,43; 0,63]	0,92 [bd]	bd

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

Tabela 27.

Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (MD) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	74/437 (17)	85/444 (19)	0,86 [0,61; 1,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Ciężkie zaostrzenie	52	43/437 (10)	53/444 (12)	0,81 [0,53; 1,23]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Umiarkowane zaostrzenie	52	36/437 (8)	41/444 (9)	0,88 [0,55; 1,41]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Łagodne zaostrzenie	52	53/437 (12)	67/444 (15)	0,78 [0,53; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Zaostrzenia ogółem	52	112/437 (26)	136/444 (31)	0,78 [0,58; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	52	1/437 (<1)	2/444 (<1)	0,51 [0,05; 5,61]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaostrzenie powodujące zaprzestanie leczenia	52	0/437 (0)	2/444 (<1)	0,20 [0,01; 4,23]	-0,005 [-0,01; 0,003]	bd

Tabela 28.

Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI]	
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy [dni]							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	437	366 (1–429)	444	366 (2–395)	bd	bd
Ciężkie zaostrzenie	52	437	366 (1–429)	444	366 (3–395)	bd	bd
Zaostrzenia ogółem	52	437	366 (1–429)	444	365 (2–394)	bd	bd
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia [dni]							
Hospitalizacja	52	437	367 (1–429)	444	367 (3–395)	bd	bd
Czas do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia astmy [dni]							
Zaprzestanie leczenia	52	437	367 (1–429)	444	367 (3–395)	bd	bd

Tabela 29.

Czas trwania zaostrzeń astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (MD)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	52	437	3,0 (12,53)	444	3,1 (9,68)	-0,10 [-1,58; 1,38]	bd
Ciężkie zaostrzenie	52	437	1,7 (8,48)	444	1,9 (7,76)	-0,20 [-1,27; 0,87]	bd
Zaostrzenia ogółem	52	437	5,0 (17,55)	444	5,1 (14,48)	-0,10 [-2,23; 2,03]	bd

6.2.2.3. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND (średnia dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka) w zakresie punktów końcowych związanych z terapią ratunkową, nasileniem objawów oraz ciężkimi powikłaniami astmy (Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 30.

Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Terapia ratunkowa							
Zmiana średniej liczby inhalacji lekiem ratunkowym	26	428	-0,73 (0,06)	432	-0,87 (0,06)	0,14 [-0,03; 0,31]	bd
	52	428	-0,80 (0,06)	432	-0,91 (0,06)	0,11 [-0,06; 0,28]	bd
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej	26	416	27,4 (1,53)	421	27,4 (1,52)	0,00 [-4,23; 4,23]	bd
	52	416	29,4 (1,54)	416	28,8 (1,54)	0,60 [-3,67; 4,87]	bd
Dawka ogólnoustrojowych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń [mg]	52	437	29,9 (124,98) ^a	444	26,9 (114,36) ^a	3,00 [-12,83; 18,83]	bd
Nasilenie objawów							
Zmiana średniej dziennego nasilenia objawów	52	402	-0,88 (0,051)	405	-0,83 (0,051)	-0,05 [-0,19; 0,09]	bd
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów	52	402	28,4 (1,72)	405	24,9 (1,72)	3,50 [-1,27; 8,27]	bd
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów	52	420	28,0 (1,69)	423	24,8 (1,68)	3,20 [-1,47; 7,87]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (hd)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
w ciągu dnia							
Zmiana odsetka poranków wolnych od objawów	52	420	22,9 (1,65)	424	20,7 (1,65)	2,20 [-2,37; 6,77]	bd
Zmiana odsetka nocy bez przerwania snu	52	420	16,4 (1,27)	424	16,1 (1,27)	0,30 [-3,22; 3,82]	bd

a) Średnia arytmetyczna (SD).

Tabela 31.
Ciężkie powikłania astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (MD)	FP/SAL (HD)	MF/IND vs FP/SAL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie powikłania astmy	52	2/437 (<1)	2/444 (<1)	1,02 [0,14; 7,25]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd

Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

6.2.3. Jakość życia

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S była porównywalna pomiędzy MF/IND (średnia dawka) i FP/SAL (wysoka dawka) (Tabela 32).

Tabela 32.
Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (md)		FP/SAL (HD)		MF/IND vs FP/SAL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Zmiana wyniku AQLQ-S [pkt]	26	407	0,767 (0,037)	410	0,668 (0,037)	0,10 [-0,004; 0,20]	bd
	52	397	0,861 (0,039)	405	0,772 (0,038)	0,09 [-0,02; 0,20]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.2.4. Bezpieczeństwo

W grupie MF/IND (średnia dawka) ryzyko zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych było porównywalne jak w ramieniu FP/SAL (wysoka dawka). Istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND odnotowano jedynie pod względem zaprzestania terapii z powodu AE (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (MD) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	MF/IND (md)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
AE	Ogółem	292/437 (67)	290/444 (65)	1,07 [0,81; 1,41]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
	Związane z leczeniem ^a	28/437 (6)	32/444 (7)	0,88 [0,52; 1,49]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
SAE ogółem	20/437 (5)	21/444 (5)	0,97 [0,52; 1,81]	-0,002 [-0,03; 0,03]	bd	
AE prowadzące do zaprzestania terapii	3/437 (1)	11/444 (2)	0,27 [0,08; 0,98]	NNT = 56 [30; 663]	bd	
Zgon	0/437 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd	

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

a) Raportowane jako zdarzenia podejrzewane o związek z leczeniem.

Tabela 34.

AE szczegółowe dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM

Punkt końcowy	MF/IND (MD)	FP/SAL (hd)	MF/IND vs FP/SAL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
AE					
Astma (zaostrenie)	113/437 (26)	137/444 (31)	0,78 [0,58; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	58/437 (13)	47/444 (11)	1,29 [0,86; 1,95]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Ból głowy	21/437 (5)	22/444 (5)	0,97 [0,52; 1,79]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	27/437 (6)	38/444 (9)	0,70 [0,42; 1,17]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
Zapalenie oskrzeli	22/437 (5)	17/444 (4)	1,33 [0,70; 2,54]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Grypa	13/437 (3)	15/444 (3)	0,88 [0,41; 1,87]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Nadciśnienie	14/437 (3)	6/444 (1)	2,42 [0,92; 6,35]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
Zapalenie gardła	11/437 (3)	14/444 (3)	0,79 [0,36; 1,77]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Wirusowe zapalenie dróg oddechowych	16/437 (4)	13/444 (3)	1,26 [0,60; 2,65]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Nieżyt nosa	10/437 (2)	8/444 (2)	1,28 [0,50; 3,26]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Ból pleców	17/437 (4)	8/444 (2)	2,21 [0,94; 5,17]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd
Kaszel	9/437 (2)	8/444 (2)	1,15 [0,44; 3,00]	0,003 [-0,02; 0,02]	bd
Infekcja wirusowa	8/437 (2)	6/444 (1)	1,36 [0,47; 3,96]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	11/437 (3)	21/444 (5)	0,52 [0,25; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd
Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych	7/437 (2)	8/444 (2)	0,89 [0,32; 2,47]	-0,002 [-0,02; 0,02]	bd
SAE					
Astma (zaostrenie)	2/437 (<1)	2/444 (<1)	1,02 [0,14; 7,25]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/437 (0)	1/444 (<1)	0,34 [0,01; 8,32]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Zapalenie płuc	3/437 (1)	0/444 (0)	7,16 [0,37; 139,05]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Zapalenie otrzewnej	0/437 (0)	3/444 (1)	0,14 [0,01; 2,80]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Złamanie żebra	0/437 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd
AE szczególnego zainteresowania					
Hospitalizacja z intubacją oraz zgon z powodu zdarzeń związanych z astmą	1/437 (<1)	2/444 (<1)	0,51 [0,05; 5,61]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Toksyczność wątroby	7/437 (2)	12/444 (3)	0,59 [0,23; 1,50]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Błąd w otrzymanym leczeniu ^a	1/437 (<1)	1/444 (<1)	1,02 [0,06; 16,30]	0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
Paradoksalny skurcz oskrzeli	0/437 (0)	0/444 (0)	ND	ND	bd
Wydłużenie odcinka QTc oraz powiązane z leczeniem wydłużenia odcinka QTc	2/437 (<1)	2/444 (<1)	1,02 [0,14; 7,25]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszona gęstość mineralna kości	0/437 (0)	1/444 (<1)	0,34 [0,01; 8,32]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd

OKRES OBSERWACJI: 58 tyg.

a) Kategoria ryzyka zdefiniowana jako zamiana urządzenia lub połknięcie kapsułki.

6.3. Porównanie MF/IND (niska dawka) vs FP/SAL (niska dawka) – zestawienie jakościowe

6.3.1. Czynność płuc

U pacjentów stosujących MF/IND (niska dawka) obserwowano zbliżoną poprawę parametru t-FEV1 w porównaniu do FP/SAL (niska dawka) w badaniu Ringdal 2003 oraz nieco mniejszą poprawę w stosunku do badania Nelson 2000 (Tabela 35), w którym jednak populacja cechowała się niższym wyjściowym t-FEV1 (patrz: Rozdz. 5.3). W odniesieniu do parametru PEF nie odnotowano różnic pomiędzy MF/IND (niska dawka) a FP/SAL (niska dawka), z wyjątkiem numerycznie niższej poprawy porannego PEF u pacjentów otrzymujących FP/SAL w badaniu Bailey 2008 (Tabela 35), co może wynikać z odmienności etnicznej pacjentów uczestniczących w badaniu.

Tabela 35.
Zestawienie jakościowe wyników dla czynności płuc w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)

OI [tyg.]	MF/IND (LD)		FP/SAL (LD)	
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	LSM (SE)	Średnia (SE)	Średnia (SD)	Średnia (SE)
Zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowej [ml]				
12	234 (13)	-	340 (30)	260 (50)
Zmiana porannego PEF względem wartości wyjściowej [l/min]				
12	31,0 (1,98)	17 (bd) ^a	24,9 (2,1)	36 (bd)
Zmiana wieczornego PEF względem wartości wyjściowej [l/min]				
12	26,8 (1,84)	-	18,9 (1,9)	29 (bd)

Różnicę <100 ml w t-FEV1 oraz <10 l/min w PEF traktowano jako wartości porównywalne. Kolorem **czernym** numerycznie niższą korzyść ze stosowania danej terapii, natomiast kolorem **niebieskim** – numerycznie większą korzyść.

a) Dane odczytane z wykresu.

6.3.2. Zaostżenia ogółem

U pacjentów stosujących MF/IND (niska dawka) odsetek pacjentów doświadczających zaostżeń był porównywalny jak w grupie stosującej FP/SAL (niska dawka) w badaniu Nelson 2000 oraz nieco niższy niż w grupie FP/SAL (niska dawka) w badaniu Ringdal 2003 (Tabela 36). Należy jednak zauważyć, iż okres leczenia we włączonych badaniach był stosunkowo krótki (12 tyg.), stąd wnioskowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Tabela 36.
Zestawienie jakościowe wyników dla ryzyka wystąpienia zaostrzeń w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)

OI [tyg.]	MF/IND (LD)		FP/SAL (LD)	
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zaostrzenia ogółem				
12	20/395 (5)	-	4/222 (2)	34/356 (10)
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie				
12	10/395 (3)	-	-	11/222 (5)

Różnicę <5% pomiędzy traktowano jako wartości porównywalne. Kolorem czerwonym numerycznie niższą korzyść ze stosowania danej terapii.

6.3.3. Kontrola objawów astmy

U pacjentów stosujących MF/IND oraz FP/SAL w niskich dawkach obserwowano zbliżony wzrost odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej po zastosowaniu leczenia (Tabela 37).

Tabela 37.
Zestawienie jakościowe wyników dla kontroli astmy w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)

OI [tyg.]	MF/IND (LD)		FP/SAL (LD)	
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	LSM (SE)	Średnia (SE)	Średnia (SD)	Średnia (SE)
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej względem wartości wyjściowej				
12	22,2 (1,81)	-	26,3 (2,3)	-

Różnicę <5% pomiędzy traktowano jako wartości porównywalne.

6.3.4. Bezpieczeństwo

Ryzyko występowania SAE ogółem u pacjentów stosujących MF/IND i FP/SAL w niskich dawkach było porównywalne (Tabela 38).

Tabela 38.
Zestawienie jakościowe wyników dla bezpieczeństwa ogólnego w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)

OI [tyg.]	MF/IND (LD)		FP/SAL (LD)	
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
SAE ogółem				
12	5/396 (1)	-	-	4/356 (1)

Różnicę <5% pomiędzy traktowano jako wartości porównywalne.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji i komparatorów. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania alertów bezpieczeństwa dokonano w dniu 18 listopada 2020 r.

7.1. Alerty bezpieczeństwa

Mometazonu furoininan / indakaterol

Na stronie URPL, EMA oraz FDA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania indakaterolu oraz mometazonu, ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2010–2020 zgłoszono łącznie 3 451 działań niepożądanych (ADR, *adverse drug reactions*) związanych ze stosowaniem indakaterolu, natomiast w latach 1988–2020 – 14 334 ADR związanych ze stosowaniem mometazonu. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem obydwu substancji obejmowały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 1).

Flutikazonu propionian / salmeterol

Na stronie FDA odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa FP/SAL z 20 grudnia 2017 r., w którym stwierdzono, iż terapia skojarzona ICS/LABA (w tym FP/SAL) nie powoduje zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych związanych z astmą w porównaniu z monoterapią ICS. W badaniach RCT (4 badania) nie obserwowano zwiększonego ryzyka hospitalizacji związanej z astmą, intubacji oraz zgonu z powodu astmy u pacjentów stosujących ICS/LABA względem ICS. Ponadto, w ww. badaniach wykazano, iż terapia skojarzona ICS/LABA była bardziej skuteczna w zapobieganiu napadom astmy niż ICS, a informacje te zostały dodane do ulotek produktów leczniczych zawierających ICS/LABA. W komunikacie FDA zalecono również, aby pracownicy służby

zdrowia zapoznali się z najnowszymi ulotkami produktów ICS/LABA w obszarze zaleceń do ich stosowania [22].

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania FP/SAL.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1991-2020 zgłoszono łącznie 35 893 ADR związanych ze stosowaniem flutikazonu propionianu, natomiast w latach 1989-2020 – 8 182 ADR związanych ze stosowaniem salmeterolu. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych dla obydwu substancji obejmowały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (Tabela 1).

Tabela 39.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 18.11.2020 r.)

Kategoria	IND (2010-2020)	MF (1998-2020)	FP (1991-2020)	SAL (1989-2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	34	58	217	65
Zaburzenia sercowe	423	243	875	887
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	21	62	37
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	34	180	512	58
Choroby endokrynologiczne	9	143	720	28
Choroby oczu	80	776	2061	200
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	355	929	3336	920
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	877	6729	12285	2654
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	36	25	64	23
Zaburzenia układu immunologicznego	51	362	1275	192
Zakażenia i zarażenia	446	793	2849	603
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	329	6602	8755	550
Badania laboratoryjne	260	440	1948	389
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	102	123	540	150
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	215	393	1538	679
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	144	61	243	66
Zaburzenia układu nerwowego	380	1937	6035	1493
Ciąża, połóg i okołoporodowe	2	29	85	46
Zaburzenia psychiczne	136	613	2368	545
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	87	78	248	93
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	25	85	176	55
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1397	2992	11442	2839
Choroby skóry i tkanki podskórnej	214	1846	2745	764
Procedury chirurgiczne i medyczne	15	102	712	91
Choroby naczyniowe	122	208	695	248

Dane raportowane niezależnie od postaci farmaceutycznej i dawki.

7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>Atectura® Breezhaler® [23]</p>	<p style="text-align: center;">MF/IND</p> <ul style="list-style-type: none"> • MF/IND nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w tym ostrych epizodów skurczu oskrzeli; nie zaleca się nagłego przerywania terapii MF/IND. • Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyń i błon śluzowych (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna: w przypadku wystąpienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć leczenie alternatywne. • Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli: w przypadku wystąpienia należy przerwać leczenie i wdrożyć leczenie alternatywne. • Ryzyko wpływu na układ sercowo-naczyniowy, w tym m.in. zwiększenie tętna serca lub ciśnienia tętniczego krwi: w wypadku wystąpienia objawów może być konieczne przerwanie leczenia. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania MF/IND u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami przebiegającymi z drgawkami lub tyreotoksykozą, wrażliwych na działanie agonistów receptora β2-adrenergicznych oraz ze znanym/podejrzewanym wysłuzieniem odstępu QT lub leczonymi produktami wpływającymi na odstępek QT. • Ryzyko wystąpienia przemijającej hipokaliemii. • Ryzyko zwiększonego stężenia glukozy w osoczu: należy uważnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu na rozpoczęciu leczenia. • Ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła: po inhalacji zaleca się płukać jamę ustną i gardło wodą, bez jej polykania lub mycie zębów. • Ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych takich jak: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu dzieci i młodzież, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja (zwłaszcza u dzieci): należy dostosować dawkę produktu tak, aby dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą możliwą dawką pozwalającą na utrzymanie kontroli objawów astmy. • Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia: należy rozważyć skierowanie do okulisty w celu ustalenia przyczyn zaburzeń widzenia takich jak jaskra, zaćma lub centralna surowicza chorioretinopatia, zgłaszanych po zastosowaniu preparatów zawierających kortykosterydy. • Należy zachować ostrożność w podawaniu MF/IND u pacjentów z gruźlicą płuc i przewlekłymi/nieleczonymi zakażeniami.
<p>Salfumix Easyhaler®, Symflusal®, AirFluSal Forspiro®, Salmex®, Seretide Dysk®, Seretide®, Asaris®, Combaterol® [24–31]</p>	<p style="text-align: center;">FP/SAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. • Nie należy rozpoczynać leczenia FP/SAL w trakcie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby. • Nie należy przerywać nagle leczenia FP/SAL z powodu ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy. • Ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej lub wystąpienia objawów niepożądanych związanych z astmą: należy poinformować pacjenta o możliwości pogorszenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia oraz należy zasięgnąć porady lekarskiej. • Ryzyko wystąpienia nagłego, postępującego nasilenia objawów astmy oskrzelowej: należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów, lekarz powinien zweryfikować dotychczasowe leczenie. • Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu nadkomorowego, skurczy dodatkowych, migotania przedsionków oraz przemijającego zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi: FP/SAL należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub rytmu serca, z cukrzycą nadczynnością tarczycy, nieleczoną hipokaliemią i ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy. • Ryzyko wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli objawiającego się nasilającymi świstami oraz dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku: w przypadku wystąpienia należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować leczenie alternatywne. • Ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych takich jak: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja (zwłaszcza u dzieci): należy dostosować dawkę produktu tak, aby dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą możliwą dawką pozwalającą na utrzymanie kontroli objawów astmy. • Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia: należy rozważyć skierowanie do okulisty w celu ustalenia przyczyn zaburzeń widzenia takich jak jaskra, zaćma lub centralna surowicza chorioretinopatia, zgłaszanych po zastosowaniu preparatów zawierających kortykosterydy. • Ryzyko wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego oraz zahamowania czynności kory nadnerczy.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy unikać jednoczesnego podawania FP z rytonawirem, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. • Należy unikać jednoczesnego stosowania SAL z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. • Należy ostrożnie stosować FP/SAL u pacjentów z przebytą lub czynną gruźlicą płuc oraz zakażeniami dróg oddechowych. • Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi.
<p>Asmanex Twisthaler® [32]</p>	MF
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła: należy leczyć odpowiednimi lekami przeciwgrzybiczymi, a u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie leczenia • Ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych takich jak: zespół Cushinga, wygląd twarzy jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja (zwłaszcza u dzieci): należy dostosować dawkę produktu tak, aby dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą możliwą dawką pozwalającą na utrzymanie kontroli objawów astmy. • Ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia: należy rozważyć skierowanie do okulisty w celu ustalenia przyczyn zaburzeń widzenia, do których może należeć jaskra, zaćma lub centralna chorioretinopatia surowicza zgłaszanych po zastosowaniu preparatów zawierających kortykosterydy. • Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których ogólnoustrojowe kortykosterydy zamieniane są na wziewny MF z uwagi na ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy: w przypadku wystąpienia objawów niewydolności nadnerczy, należy okresowo zwiększyć dawkę ogólnoustrojowych kortykosteroidów, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. • Ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świstów: w przypadku wystąpienia należy przerwać stosowanie MF i zastosować leczenie alternatywne. • Ryzyko immunosupresji: należy zachować ostrożność podczas stosowania MF u pacjentów z czynną, nieleczoną gruźlicą lub nieaktywnymi gruźliczymi zakażeniami, nieleczonymi zakażeniami grzybiczymi, bakteryjnymi i ogólnymi zakażeniami wirusowymi lub oczną postacią opryszczki. • Ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży: należy pod kontrolą lekarza obserwować wzrost pacjenta, w przypadku spowolnienia wzrostu należy rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami i lepszej kontroli astmy wobec możliwości zahamowania wzrostu. • Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy z powodu długotrwałego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych: należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów w okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

8. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

9. Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż wnioskowana interwencja MF/IND (Atectura® Breezhaler®) to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

W bezpośrednim porównaniu potwierdzono, że MF/IND (wysoka dawka) jest terapią nie gorszą od FP/SAL (wysoka dawka) w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, jakim była zmiana t-FEV1 po 26 tyg. leczenia. Ponadto wykazano również istotną statystycznie przewagę MF/IND (wysoka dawka) nad FP/SAL (wysoka dawka) w odniesieniu do niektórych II-rzędowych punktów końcowych, takich jak poprawa porannego/wieczornego PEF, zwiększenie odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych oraz odsetka poranków wolnych od objawów. Efekty terapeutyczne MF/IND (wysoka dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka) w odniesieniu do częstości zaostrzeń, jakości życia, kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7, jak również profil bezpieczeństwa obu terapii należy uznać za porównywalne.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących MF/IND (średnia dawka) z FP/SAL (średnia dawka), porównanie dla MF/IND (średnia dawka) przeprowadzono względem FP/SAL (wysoka dawka). Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND (średnia dawka) oraz FP/SAL (wysoka dawka) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych (wyjątek stanowi poranny / wieczorny PEF dla którego odnotowano istotną statystycznie przewagę MF/IND (średnia dawka)). W oparciu o powyższe wyniki można wnioskować o zbliżonej skuteczności MF/IND (średnia dawka) i FP/SAL (średnia dawka).

Również porównanie pośrednie o ograniczonej wiarygodności dla MF/IND (niska dawka) oraz FP/SAL (niska dawka) wskazuje na porównywalne efekty terapeutyczne obu interwencji w zakresie czynności płuc (t-FEV1, PEF), częstości zaostrzeń oraz odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej.

Ze względu na fakt, iż terapia MF/IND podawana jest z 1 inhalatora raz na dobę, zapewnia pacjentom prawidłową kontrolę astmy przy maksymalnie uproszczonych schematach podawania i dawkowania, co w konsekwencji może poprawiać *compliance / adherence* pacjentów, a tym samym poprawiać efekty leczenia.

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni MF/IND w średniej i niskiej dawce względem ekwiwalentnych dawek FP/SAL. Wobec powyższego, porównanie MF/IND w średniej dawce przeprowadzono względem FP/SAL w wysokiej dawce, przyjmując konserwatywne założenie, iż brak różnic w przeprowadzonym porównaniu będzie świadczył, iż terapia MF/IND w średniej dawce jest opcją nie gorszą niż FP/SAL w średniej dawce. Założenie to ma charakter konserwatywny w przypadku wnioskowania o skuteczności interwencji, natomiast ocena bezpieczeństwa może być obciążona niepewnością. Tym niemniej brak różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy wysokimi dawkami MF/IND oraz FP/SAL stanowi również przesłankę o porównywalnym ryzyku AE pomiędzy ww. interwencjami w dawkach średnich.
2. W przypadku porównania MF/IND i FP/SAL w niskich dawkach, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań oraz możliwość przeprowadzenia porównania dla pojedynczych punktów końcowych. Niemniej jednak, przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe, a jego wyniki są spójne z wynikami dla porównania dawek średnich i wysokich.
3. Nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych, porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami, przy czym najpewniej wynika to z faktu, iż Atectura® Breezhaler® jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 30 maja 2020 r.
4. Pierwszorzędowym punktem końcowym w głównych badaniach dla ocenianej interwencji (PALLADIUM, QUARTZ) był t-FEV1, podczas gdy preferowanym przez wytyczne EMA I-rzędowym punktem końcowym w badaniach dla nowych terapii są zaostrzenia [33]. Należy jednak zauważyć, iż monokomponenty preparatu Atectura® Breezhaler®, tj. indakaterol oraz mometazonu furoinian są stosowane w terapii astmy od wielu lat, a ich skuteczność w leczeniu astmy, w tym redukcja częstości zaostrzeń, została udowodniona w odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych. Tym samym zastosowanie t-FEV1 jako I-pierwszorzędowego punktu końcowego można uznać za dopuszczalne, zwłaszcza, iż w ramach II-rzędowych punktów końcowych w badaniach QUARTZ i PALLADIUM oceniano nie tylko zaostrzenia, ale również inne istotne klinicznie punkty końcowe związane ze stosowaniem terapii ratunkowej oraz nasileniem objawów.
5. Podczas ekstrakcji danych napotymano na pewne rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, przy czym każdorazowo w takiej sytuacji preferowany był wynik o większej precyzji.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.

11. Dyskusja

Astma oskrzelowa jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych [34]. Obecnie stanowi jedną z najczęściej występujących chorób układu oddechowego zarówno w Polsce, jak i na świecie. Wg danych NFZ w Polsce na astmę choruje blisko 2 mln osób [35–37]. Rokowanie w przypadku stwierdzenia astmy oskrzelowej jest zasadniczo korzystne, ale ulega ono pogorszeniu w przypadkach niekontrolowanej choroby [38]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z niekontrolowaną astmą zalecana jest intensyfikacja leczenia. W populacji dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej dotychczas nieskutecznie leczonych ICS i doraźnie SABA, poprawę kontroli objawów można osiągnąć poprzez dodanie kolejnego leku rozszerzającego oskrzela z grupy LABA. Obecnie na polskim rynku finansowanych ze środków publicznych jest kilka preparatów z grupy ICS/LABA, m.in. FP/SAL, przy czym wszystkie są stosowane dwa razy na dobę, co może utrudniać pacjentom zachowanie *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Warto zauważyć, że zarówno organizacje, jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają, iż uproszczenie schematów dawkowania, w tym liczby podań na dobę, poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale również przyczynia się do poprawy *adherence* oraz *compliance* wpływając tym samym na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych. Tym samym, refundacja nowego preparatu Atectura® Breezhaler® (MF/IND) o uproszczonym schemacie dawkowania (tj. raz na dobę), pozwoli pacjentom z populacji docelowej na osiągnięcie dobrej kontroli objawów astmy przy maksymalnym komforcie leczenia.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2]. Ocenę efektywności terapeutycznej wnioskowanej interwencji przeprowadzono względem innego, aktualnie najczęściej stosowanego schematu ICS/LABA, czyli FP/SAL [39]. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania RCT dla ocenianej interwencji, w tym jedno, w ramach którego oceniono skuteczność MF/IND w wysokiej i średniej dawce względem ekwiwalentnych dawek MF i FP/SAL w wysokiej dawce (PALLADIUM [16]) oraz drugie, w którym skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND w niskiej dawce oceniano względem niskiej dawki MF (QUARTZ [8]). Nie odnaleziono natomiast badań umożliwiających bezpośrednie porównanie MF/IND z FP/SAL w niskich i średnich dawkach, a także badań umożliwiających porównanie pośrednie z dostosowaniem. Ponadto, pogłębiona analiza dostępnych badań klinicznych dla różnych preparatów stosowanych w populacji docelowej wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, czy porównania pośredniego metodą MAIC, z powodu heterogeniczności populacji, odmiennych okresów obserwacji oraz różnic w definicjach punktów końcowych [20, 21]. Wobec powyższego, w niniejszej analizie klinicznej średnie dawki MF/IND porównano bezpośrednio względem wysokich dawek FP/SAL na podstawie wyników badania

PALLADIUM, przyjmując założenie że brak istotnych statystycznie różnic względem wysokiej dawki FP/SAL w zakresie skuteczności, pozwala wnioskować o braku różnic również względem niższej dawki FP/SAL, a zastosowane podejście należy uznać za konserwatywne. Z kolei w przypadku niskich dawek MF/IND, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu zestawienie jakościowe wyników badania QUARTZ oraz 3 badań RCT dla FP/SAL (niska dawka) zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (Bailey 2008, Ringdal 2003, Nelson 2000).


Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, iż terapię MF/IND w wysokiej oraz średniej dawce można uznać za co najmniej nie gorszą od FP/SAL w wysokich dawkach. W przypadku obydwu porównań, zmiany t-FEV1 w 26 tyg. u pacjentów leczonych MF/IND oraz FP/SAL były zbliżone, a założenia dla przyjęcia hipotezy *non-inferiority* spełnione. Należy jednak zauważyć, iż w dłuższym okresie leczenia (52 tyg.) odnotowano przewagę MF/IND w wysokiej dawce nad FP/SAL w wysokiej dawce w odniesieniu do t-FEV1 (MD = 48 [2; 94], p = 0,04). Istotne statystycznie korzyści ze stosowania średnich i wysokich dawek MF/IND w porównaniu z wysokimi dawkami FP/SAL raportowano dla innych parametrów spirometrycznych, tj. zmiany porannego i wieczornego PEF oraz w przypadku wysokich dawek MF/IND – także FEF25%-75% w 26 tyg. leczenia. Schemat MF/IND w dawkach wysokich i średnich cechował się porównywalnym do FP/SAL (wysoka dawka) wpływem na kontrolę astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ-7 oraz na jakość życia ocenianą kwestionariuszem AQLQ-S. Raportowano natomiast istotną statystycznie przewagę wysokich dawek MF/IND nad FP/SAL w odniesieniu do skrócenia czasu trwania ciężkich zaostrzeń, zwiększenia odsetka dni wolnych od terapii ratunkowych oraz poranków wolnych od objawów astmy. Opisane powyżej, różnice świadczące na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z alternatywną terapią ICS/LABA (FP/SAL) mogą wynikać z unikalnych właściwości, którymi cechuje się połączenie MF z IND. Zgodnie z wynikami metaanalizy Yang 2013, MF cechuje się większą siłą działania w zakresie poprawy parametrów spirometrycznych (np. FEV1, FVC, mPEF) niż inne leki z grupy ICS, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa terapii [40]. Z kolei właściwości farmakokinetyczne IND sprawiają, iż efekt rozszerzenia oskrzeli po jego podaniu utrzymuje się do 24 h, dzięki czemu może on być podawany raz na dobę w przeciwieństwie do innych preparatów z grupy LABA [41]. Tym samym, większy potencjał działania MF niż innych ICS, jak i redukcja częstości dawkowania, przyczyniająca się do poprawy *adherence* i *compliance*, mogą długofalowo wpływać na poprawę stanu klinicznego pacjentów populacji docelowej.

Porównanie pośrednie niskich dawek MF/IND oraz FP/SAL przeprowadzono na podstawie najlepszych dostępnych danych, tym niemniej analiza porównawcza była możliwa wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych. Wyniki poszczególnych badań wskazują na porównywalny wpływ MF/IND w niskich dawkach i FP/SAL w ekwiwalentnej dawce na poprawę parametrów spirometrycznych oraz ryzyko zaostrzeń, przy czym z uwagi na ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody (porównanie pośrednie metodą zestawienia jakościowego) należy interpretować je z ostrożnością.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu PALLADIUM, wskazują że terapia MF/IND cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do FP/SAL. Dla porównania wysokich dawek obu schematów, nie odnotowano bowiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do AE ogółem, AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania leczenia oraz SAE, natomiast w grupie MF/IND rzadziej raportowano infekcje górnych dróg oddechowych, w szczególności wirusowe. Mając na uwadze powyższe wyniki dla porównania MF/IND (wysoka dawka) względem FP/SAL (wysoka dawka), istnieje przesłanka, że również profil bezpieczeństwa MF/IND (średnia dawka) będzie zbliżony do ryzyka AE związanego ze stosowaniem FP/SAL w ekwiwalentnej dawce. W prawdzie w ramach niniejszej analizy klinicznej wykazano, że średnie dawki MF/IND cechują się niższym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania leczenia niż wysokie dawki FP/SAL, tym niemniej należy mieć świadomość, że przeprowadzone w tym zakresie porównanie cechuje się ograniczeniami wynikającymi z różnic w dawce ICS. Na stronach agencji urzędów zajmujących się bezpieczeństwem terapii nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznych nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych, przy czym najpewniej wynika to z faktu, że Atectura® Breezhaler® jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w maju 2020 r. Mimo to, dostępne dane pochodzące z badań RCT o wysokiej wiarygodności wskazują, że wnioskowana interwencja jest opcją skuteczną i bezpieczną w leczeniu astmy, o co najmniej porównywalnej skuteczności do aktualnie refundowanych preparatów z grupy ICS/LABA. Ponadto, unikatową cechą preparatu jest jego schemat dawkowania (1 inhalacja raz na dobę, z jednego inhalatora), który może przekładać się na poprawę *compliance* i *adherence* [42–44], co ma znacznie większe znaczenie w rzeczywistej praktyce klinicznej niż w badaniach eksperymentalnych, które zaprojektowane są w taki sposób aby zminimalizować ryzyko braku *compliance* i *adherence*. Wydaje się zatem, że korzyści z zastosowania MF/IND zamiast dotychczasowych schematów w praktyce mogą być nawet większe niż w badaniach eksperymentalnych. Mając na uwadze powyższe, finansowanie ze środków publicznych preparatu Atectura® Breezhaler® zapewni pacjentom dostęp do wygodnej i łatwej w użyciu terapii kontrolującej objawy choroby, zgodnej z aktualną wiedzą medyczną oraz międzynarodowymi standardami terapeutycznymi.

12. Bibliografia

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
3. 
4. (2020) A multi-center, randomized, 12-week treatment, doubleblind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 microgram) compared with MF Twisthaler(200 microgram) in adult and adolescent patients with asthma (CQVM149B2303). Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17395> (12.8.2020).
5. D'Andrea P, Kornmann O, Mucsi J, Kato M, Bandelli L, Sen B. Efficacy and safety of once-daily low-dose indacaterol/mometasone via Breezhaler in symptomatic adult and adolescent patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *ERS International Congress 2019 abstracts*; 28 wrzesień 2019; *Airway pharmacology and treatment*, RCT3780.
6. EMA. (2020) Assessment report. Atectura Breezhaler. International non-proprietary name: indacaterol / mometasone furoate. Procedure No. EMEA/H/C/005067/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atectura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf (12.8.2020).
7. (2020) A multi-center, randomized, 12-week treatment, doubleblind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 µg) compared with mometasone furoate (MF) Twisthaler® (200 µg) in adult and adolescent patients with asthma (EUCTR2016-000472-22). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000472-22/results> (12.8.2020).
8. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, Bandelli L, Satlin L, Sen B, D'Andrea P. Once-daily low-dose indacaterol/mometasone via breezhaler® reduces exacerbations in patients with inadequately controlled asthma: phase III QUARTZ study. *British Thoracic Society Winter Meeting 2019, QEII Centre, Broad Sanctuary, Westminster, London SW1P 3EE, 4 to 6 December 2019, Programme and Abstracts*; grudzień 2019; *Asthma and inhalers: all the colours of the rainbow*, A209–A210.
9. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, Bandelli L, Sen B, Satlin LC, D'Andrea P. (2020) Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir. Med.* 161:105809.
10. A Multi-center, Randomized, 12-week Treatment, Doubleblind Study to Assess the Efficacy and Safety of QMF149 (150/80 Microgram) Compared With MF Twisthaler® (200 Microgram) in Adult and Adolescent Patients With Asthma (NCT02892344). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02892344> (28.7.2020).
11. Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
12. (2020) A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared with mometasone furoate in patients with asthma (CQVM149B2301). Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17554> (12.8.2020).
13. (2020) A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared to mometasone furoate in patients

- with asthma (EUCTR2015-002529-21). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002529-21/results> (12.8.2020).
14. A Multicenter Randomized 52 Week Treatment Double-blind, Triple Dummy Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of QMF149 Compared to Mometasone Furoate in Patients With Asthma (NCT02554786). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554786> (16.7.2020).
 15. van Zyl-Smit R, Krull M, Gessner C, Gon Y, Richard A, de los Reyes A, Shu X, Pethe A, D'Andrea P. Efficacy and long-term safety of QMF149 (indacaterol acetate/mometasone furoate) versus mometasone furoate and versus salmeterol xinafoate/fluticasone propionate in patients with inadequately-controlled asthma: The PALLADIUM study. *British Thoracic Society Winter Meeting 2019, QEII Centre, Broad Sanctuary, Westminster, London SW1P 3EE, 4 to 6 December 2019, Programme and Abstracts*; grudzień 2019; *Asthma and inhalers: all the colours of the rainbow*, A210–A211.
 16. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, de los Reyes A, Shu X, Pethe A, Tanase A-M, D'Andrea P. (2020) Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* S2213260020301788.
 17. Bailey W, Castro M, Matz J, White M, Dransfield M, Yancey S, Ortega H. (2008) Asthma exacerbations in African Americans treated for 1 year with combination fluticasone propionate and salmeterol or fluticasone propionate alone. *Curr. Med. Res. Opin.* 24(6):1669–1682.
 18. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. (2000) Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106(6):1088–1095.
 19. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec P, Weber H-H, Mulder PG., Akveld M, Bateman E. (2003) The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir. Med.* 97(3):234–241.
 20. Alsop J. (2020) Matching-Adjusted Indirect Comparison Implementation Assessment Report of Enerzair and Atectura vs. Other Asthma Therapies [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd.
 21. Yarrow C, Port L, Walker I. (2020) Network Meta-Analysis (Enerzair and Atectura vs. other asthma therapies): Feasibility Report [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd.
 22. (2017) Alert FDA. FDA reviews finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/109953/download> (12.8.2020).
 23. ChPL Atectura Breezhaler (Mometazonu furoinian/indakaterol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atectura-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf.
 24. ChPL Salfumix Easyhaler (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38959>.
 25. ChPL Symflusal (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30220>.
 26. ChPL AirFluSal Forspiro (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35603>.
 27. ChPL Salmex (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=29126-c>.
 28. ChPL Seretide (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10500>.
 29. ChPL Seretide Dysk (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9740>.
 30. ChPL Asaris (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29123>.
 31. ChPL Combaterol (Flutikazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37916>.
 32. ChPL Asmanex Twisthaler (Mometazon). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19543>.

33. EMA. (2016) Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf.
34. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
35. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/polska-1.pdf>.
36. Ministerstwo Zdrowia. (2017) Mapy potrzeb zdrowotnych: wnioski i rekomendacje. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/02/05_oddechowe_przewlekle.pdf.
37. Kuprys-Lipinska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. (2015) Raport. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. Dostęp: https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf.
38. (2013) Adult asthma - ERS. European Lung White Book Dostęp: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/> (5.8.2020).
39. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf.
40. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. (2013) Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 31(1):26–35.
41. Pearlman D, Greos L, LaForce. (2008) Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Interventions* 101(1):90–95.
42. Kubica A, Grzešek G, Sinkiewicz W, Koziański M, Grzešek E, Goch A. (2010) Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiol.* 5(2):54–57.
43. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. (2009) Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 1(15):e22-23.
44. Averell CM, Stanford RH, Laliberté F, Wu JW, Germain G, Duh MS. (2019) Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. *J. Asthma* <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2019.1663429?needAccess=true>:1–10.

13. Spis tabel i rysunków



Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	9
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	13
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej.....	15
Tabela 4.	Podsumowanie rodzajów porównań w niniejszej analizie klinicznej wraz z rodzajem testowanej hipotezy.....	22
Tabela 5.	Zestawienie badań włączonych dla MF/IND.....	22
Tabela 6.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla MF/IND na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	27
Tabela 7.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla FP/SAL w niskich dawkach na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	30
Tabela 8.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej.....	32
Tabela 9.	Ocena homogeniczności charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	32
Tabela 10.	Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	33
Tabela 11.	Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	34
Tabela 12.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) w wysokich dawkach w badaniu PALLADIUM.....	35
Tabela 13.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalnie istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	35
Tabela 14.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	36
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	36
Tabela 16.	Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	36
Tabela 17.	Czas trwania zaostrzeń astmy dla porównania MF/IND (hd) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	36
Tabela 18.	Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM.....	37
Tabela 19.	Ciężkie powikłania astmy dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM.....	37
Tabela 20.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM.....	38
Tabela 21.	Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (HD) na podstawie badania PALLADIUM.....	38
Tabela 22.	AE szczegółowe dla porównania MF/IND (HD) vs FP/SAL (MD) na podstawie badania PALLADIUM.....	38
Tabela 23.	Parametry czynnościowe płuc dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	40
Tabela 24.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) w wysokiej dawce w badaniu PALLADIUM.....	40
Tabela 25.	Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalnie istotną klinicznie poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	41
Tabela 26.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM.....	41

Tabela 27.	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (MD) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	41
Tabela 28.	Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	42
Tabela 29.	Czas trwania zaostrzeń astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	42
Tabela 30.	Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	42
Tabela 31.	Ciężkie powikłania astmy dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	43
Tabela 32.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	43
Tabela 33.	Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (MD) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	43
Tabela 34.	AE szczegółowe dla porównania MF/IND (md) vs FP/SAL (hd) na podstawie badania PALLADIUM	44
Tabela 35.	Zestawienie jakościowe wyników dla czynności płuc w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)	45
Tabela 36.	Zestawienie jakościowe wyników dla ryzyka wystąpienia zaostrzeń w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)	46
Tabela 37.	Zestawienie jakościowe wyników dla kontroli astmy w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)	46
Tabela 38.	Zestawienie jakościowe wyników dla bezpieczeństwa ogólnego w badaniach dla MF/IND (LD) i FP/SAL (LD)	46
Tabela 39.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 18.11.2020 r.)	48
Tabela 40.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji	49
	63
	63
	64
	64
	65
	65
	66
Tabela 48.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PALLADIUM na podstawie Cochrane Handbook	75
Tabela 49.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania QUARTZ na podstawie Cochrane Handbook	78
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bailey 2008 na podstawie Cochrane Handbook	81
Tabela 51.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Nelson 2000 na podstawie Cochrane Handbook	84
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ringdal 2003 na podstawie Cochrane Handbook	87
Tabela 53.	Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	91
Tabela 54.	Odsetek pacjentów, u których doszło do istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 (MCID ACQ-7) dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	92
Tabela 55.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	92
Tabela 56.	Odsetek pacjentów, u których doszło do zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	92
Tabela 57.	Czas do pierwszego zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	92
Tabela 58.	Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ	93

Tabela 59. Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu PALLADIUM.....	93
Tabela 60. Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania IND//MF (ld) vs MF (ld) w badaniu PALLADIUM.....	93
Tabela 61. Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ.....	93
Tabela 62. Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ.....	94
Tabela 63. AE szczegółowe dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ.....	94
Tabela 64. Badania wykluczone dla przeszukania dla MF/IND (przeszukanie 1).....	96
Tabela 65. Badania wykluczone dla przeszukania dla FP/SAL w niskich dawkach (przeszukanie 2).....	98
Tabela 66. Definicje punktów końcowych.....	112
Tabela 67. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	115
Tabela 68. Formularz do ekstrakcji charakterystyk.....	119
Tabela 69. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	120
Tabela 70. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	120

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat planowanych porównań w analizie klinicznej.....	22
	23
	24
Rysunek 4. Schemat badania QUARTZ.....	28
Rysunek 5. Schemat badania PALLADIUM.....	28

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]

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

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. Badania dla MF/IND

PALLADIUM						
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND w porównaniu do MF oraz FLU/SAL u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS lub niskich dawek ICS+LABA						
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 12-75 lat; 2. Astma zdiagnozowana co najmniej 1 rok przed skriningiem; 3. Pacjenci leczeni średnimi lub wysokimi dawkami ICS lub niskimi dawkami ICS/LABA przez co najmniej 3 mies. oraz otrzymujący stabilną dawkę leków przez co najmniej 1 mies. przed skriningiem; 4. FEV1 50–85% w.n. oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu 400 µg salbutamolu lub 360µg albuterolu w fazie RI; 5. ACQ-7 ≥1,5 pkt; 6. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia średnimi lub wysokimi dawkami ICS/LABA. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skriningiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkolet; 2. POChP lub inna przewlekła choroba płuc w wywiadzie; 3. Zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skriningu; 4. Pacjenci uprzednio intubowani z powodu ciężkiego ataku astmy lub zaostrzenia lub z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych, przez które (wg opinii badacza) pacjent znajduje się w grupie nieakceptowalnego ryzyka. 				
Oceniane punkty końcowe						
<p>I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p>II-rzędowe PK: zmiana wyniku ACQ-7 w 26. oraz 52. tyg. względem wartości wyjściowych, parametry spirometryczne (m.in. FEV1), zaostrzenia astmy, terapia ratunkowa, nasilenie objawów, jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S, profil bezpieczeństwa</p>						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	MF/IND wysoka dawka (320/150 µg)	MF/IND średnia dawka (160/150 µg)	MF wysoka dawka (800 µg)	MF średnia dawka (400 µg)	FP/SAL wysoka dawka (1000/100 µg)	
Liczba pacjentów	445	439	442	444	446	
Wiek, średnia (SD)	47,1 (14,6)	47,4 (14,8)	47,5 (15,0)	48,7 (15,0)	48,9 (14,6)	
Odsetek mężczyzn [%]	41	42	43	39	43	
Zaostrzenia [% pacjentów]	0	69	71	70	71	68
	1	26	24	24	23	24
	>1	6	6	6	6	8
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	bd	bd	bd	bd	bd	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	67,3 (8,64)	67,3 (8,27)	67,6 (8,66)	67,4 (8,64)	66,8 (8,98)	
FEV1 po podaniu salbutamolu, średnia (SD) [% wzrost]	22,8 (13,64)	22,7 (13,70)	22,9 (12,41)	23,0 (12,82)	22,6 (12,89)	
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	0	0	0	0	0
	Były	19	19	17	18	18
Wcześniejsza	Niska dawka ICS	<1	2	<1	1	1

PALLADIUM						
terapia astmy [% pacjentów]	Niska dawka ICS/LABA	71	68	68	69	68
	Inna niż niska dawka ICS	24	27	29	26	28
	Inna niż niska dawka ICS/LABA	4	2	2	3	3
Interwencja i komparator						
Schemat badania	MF/IND	MF/IND	MF	MF	FP/SAL	
Dawka dobową dostarczana [µg]	320/150	160/150	800	400	1000/100	
Schemat dawkowania [µg]	320/150 x 1 inh. OD	160/150 x 1 inh. OD	400 x 1 inh. BID	400 x 1 inh. OD	500/50 x 1 inh. BID	
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (Breezhaler®)	DPI (Twisthaler®)	DPI (Twisthaler®)	DPI (Diskus®)	
Kointerwencje	Leczenie ratunkowe: salbutamol					
Okres interwencji [tyg.]	52					
Okres obserwacji [tyg.]	58 (RI: 2, OI: 52, FU:4 ^a)					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA					
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem wieku oraz regionu					
Ukrycie kodu alokacji	Tak (IRT, <i>Interactive response technology</i>)					
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK					
Utrata z badania	<p>Przerwanie terapii: wysoka dawka MF/IND – 51 (11%); średnia dawka MF/IND – 38 (9%); wysoka dawka MF – 46 (10%), średnia dawka MF – 62 (14%), wysoka dawka FP/SAL – 37 (8%)</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: wysoka dawka MF/IND – 2 (<1%); średnia dawka MF/IND – 2 (<1%); wysoka dawka MF – 2 (<1%), średnia dawka MF – 1 (<1%), wysoka dawka FP/SAL – 2 (<1%)</p> <p>Utrata z badania: wysoka dawka MF/IND – 3 (1%); średnia dawka MF/IND – 2 (<1%); wysoka dawka MF – 4 (1%), średnia dawka MF – 1 (<1%), wysoka dawka FP/SAL – 1 (<1%)</p> <p>Opis prawidłowy</p>					
Metody implementacji danych utraconych	Brak implementacji (model MMRM)					
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd					
Testowana hipoteza wyjściowa	<p><i>Superiority</i> (MF/IND vs MF)</p> <p><i>Non-inferiority</i> (dla II-rzędowego punkt końcowego, w porównaniu t-FEV1 wysokiej dawki MF/IND vs FP/SAL)</p>					
Metoda analizy wyników	<p>SK: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT)</p> <p>SAS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku, w tym nieprzydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali omyłkowo badany lek (odpowiada analizie PP)</p>					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Południowa, Europa, USA, Azja, Afryka)					
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals					

a) 30 dni.

QUARTZ

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niskiej dawki MF/IND (80/150 µg) w porównaniu do niskiej dawki MF (200 µg) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą niskich dawek ICS (z lub bez LABA).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek 12-75 lat; 2. Astma zdiagnozowana co najmniej 3 mies. przed skriningiem; 3. FEV1 ≥60% do <90% w.n. oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu 400 µg salbutamolu lub 360µg albuterolu w fazie RI; 4. Objawowi dorośli pacjenci pomimo stosowanej terapii (ACQ ≥1.5 w fazie run-in); 5. 5. Objawowa młodzież pomimo stosowania niskich dawek ICS (ACQ ≥1.5 w fazie run-in) lub niskich dawek ICS/LABA (ACQ ≥1 do <1,5 w fazie run-in oraz ≥1.5 na koniec fazy run-in).	1. Palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skriningiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkołat 2. POChP lub inna przewlekła choroba płuc w wywiadzie; 3. Zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. (dorośli) lub 6 mies. (młodzież) przed skriningiem; 4. Pacjenci uprzednio intubowani z powodu ciężkiego ataku astmy lub zaostrzenia lub z klinicznie istotnymi chorobami współtowarzyszącymi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana t-FEV1 w 12. tyg. względem wartości wyjściowej

II-rzędowe PK: zmiana wyn ku ACQ-7 w 12 tyg. względem wartości wyjściowej, parametry spirometryczne (m.in. FEV1, PEF), zaostrzenia astmy, terapia ratunkowa, nasilenie objawów, jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	MF/IND w niskiej dawce (80/150 µg)	MF w niskiej dawce (200 µg)
Liczba pacjentów	398	404
Wiek, średnia (SD)	46,1 (16,26)	45,1 (16,27)
Odsetek mężczyzn [%]	38	40
Zaostrzenia [% pacjentów]	0	79
	1	18
	>1	<1
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	2,24 (0,40)	2,30 (0,39)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	2,23 (0,64)	2,22 (0,58)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	73,3 (7,57)	72,2 (7,63)
FEV1 po podaniu salbutamolu, średnia (SD) [% wzrost]	20,6 (11,66)	20,7 (11,94)
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	0
	Były	bd
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]^p	ICS	45
	ICS+LABA	55

Interwencja i komparator

Schemat badania	MF/IND	MF
Dawka dobowo dostarczana [µg]	80/150	200
Schemat dawkowania [µg]	80/150 x 1 inh. OD	200 x 1 inh. OD
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler®)	DPI (Twisthaler®)
Kointerwencje	Leczenie ratunkowe: salbutamol, albuterol	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	19 (RI: 3, OI: 12, FU:4 ^a)	

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem wieku oraz regionu

QUARTZ	
Ukrycie kodu alokacji	Tak (IRT, <i>Interactive response technology</i>)
Zaślepienie	Pacjenci i lekarze: TAK Osoby oceniające wyniki: TAK
Utrata z badania	Przerwanie terapii: MF/IND – 12 (3%); MF – 22 (5%), Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: MF/IND – 2 (<1%); MF – 5 (1%) Utrata z badania: MF/IND – 0 (0%); MF – 1 (<1%) Opis prawidłowy
Metody implementacji danych utraconych	Brak implementacji (model MMRM)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	SK: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT) SAS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, w tym nieprzydzieleni losowo pacjenci, którzy otrzymali omyłkowo badany lek (odpowiada analizie PP)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Południowa, Europa, Azja, RPA)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals

a) 30 dni.

b) W większości pacjenci stosowali ICS i ICS/LABA w niskich dawkach, natomiast średnie lub wysokie dawki ICS/LABA zastosowano wyłącznie u <1% pacjentów w grupie MF/IND.

B.2. Badania dla FP/SAL

Bailey 2008		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL w porównaniu do FP u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą niskich dawek ICS		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Afroamerykanie w wieku 12–65 lat; Astma zdiagnozowana co najmniej 6 mies. przed skringiem FEV1 wynoszący 60–90% w.n.; Wzrost FEV1 $\geq 12\%$ po 2-4 zainhalowaniach a buterolu; Obecność objawów astmy podczas leczenia niskimi dawkami ICS (FP 200 μg dziennie lub ekwiwalent) w okresie co najmniej 1 mies. przed skringiem 	<ol style="list-style-type: none"> Zaostrzenie astmy w trakcie skringu, definiowane jako pogorszenie astmy wymagające leczenia lekami innymi niż ICS i a buterol 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: średnia roczna liczba zaostrzeń astmy (AER)		
II-rzędowe PK: parametry spirometryczne (FEV1, PEF), terapia ratunkowa, nasilenie objawów profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	FP/SAL w niskiej dawce (200/100 μg)	FP w niskiej dawce (200 μg)
Liczba pacjentów	239	236
Wiek, średnia (zakres)	31,5 (12–61)	32,2 (12–63)
Odsetek mężczyzn [%]	40	36
Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie [% pacjentów]	1 ≥ 2	bd bd
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	bd	bd
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	2,32 (0,498)	2,32 (0,503)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	77,8 (8,96)	77,9 (9,53)

Bailey 2008		
FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% wzrost]	20,7 (8,74)	21,9 (11,41)
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	bd
	Były	bd
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Niska dawka ICS	100
	Niska dawka ICS/LABA	0
	Inna niż niska dawka ICS lub ICS/LABA	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FP/SAL	FP
Dawka dobową uwalnianą [µg]	200/100	200
Schemat dawkowania [µg]	100/50 1 x inh. BID	100 1 x inh. BID
Typ inhalatora	DPI (Diskus®)	DPI (Diskus®)
Użycie komory inhalacyjnej	bd	bd
Kointerwencje	Terapia ratunkowa: albuterol	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	60 (RI: 4; OI:52; RO: 4)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Tak, brak szczegółowych informacji	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Tak, podwójne zaślepienie	
Utrata z badania	Przerwanie terapii: 70 (29) vs 85 (36)	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	SK/BP: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	

RO – okres wyjścia z badania (*run-out*)

Nelson 2000	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL w porównaniu do FP w skojarzeniu z montelukastem u pacjentów niewystarczającą kontrolą astmy za niskich i średnich dawek ICS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 15 lat; 2. Astma zdiagnozowana od co najmniej 6 mies.; 3. Leczenie niskimi lub średnimi dawkami ICS przez co najmniej 30 dni przed skринingiem; 4. FEV1 wynoszący od 50–80% w.n. i wzrost FEV1 co najmniej 12% w ciągu 30 min od podania albuterolu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cięża lub karmienie piersią; 2. Zagrożająca życiu astma; 3. Hospitalizacja z powodu astmy w ciągu ostatnich 3 mies.; 4. Istotne klinicznie choroby współistniejące, w tym niedawne zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych; 5. Doustna lub pozajelitowa terapia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed skринingiem; 6. Terapia teofiliną lub innymi lekami rozszerzającymi oskrzela, innymi lekami przeciwleukotrienowymi lub terapia kwasem kromoglikanowym lub nedokromilem

Nelson 2000		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK , zmiana porannego PEF w 12. tyg. względem wartości wyjściowej		
II-rzędowe PK : parametry spirometryczne (m.in. FEV ₁ , PEF), zaostrzenia astmy, nasilenie objawów astmy, terapia ratunkowa, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	FP/SAL (200/100 µg)	FP + montelukast (200 µg + 10 mg)
Liczba pacjentów	222	225
Wiek, średnia (SD)	40,2 (14,4)	43,0 (13,7)
Odsetek mężczyzn [%]	39	40
Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie [% pacjentów]	$\frac{1}{\geq 2}$ bd	bd
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	bd	bd
FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	2,30 (0,04)	2,26 (0,04)
FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	67,9 (0,6)	67,1 (0,6)
FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% wzrost]	23 (0,7)	24 (0,8)
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	bd
	Były	bd
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Niska dawka ICS	100
	Niska dawka ICS/LABA	0
	Inna niż niska dawka ICS lub ICS/LABA	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	FP/SAL	FP + montelukast
Dawka dobowo odmierzona [µg]	200/100	200 µg + 10 mg
Schemat dawkowania [µg]	100/50 1 x inh. BID + PLC x 1 kaps. OD po	100 1 x inh. BID + 10 mg x 1 kaps. OD po
Typ inhalatora	DPI (Diskus®)	DPI (Diskus®)
Użycie komory inhalacyjnej	bd	bd
Kointerwencje	Terapia ratunkowa: albuterol	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	15 (RI: 3; OI: 12)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Tak, brak szczegółowych informacji	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Tak, podwójne zaślepienie	
Utrata z badania	bd	
Metody implementacji danych utraconych	Brak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	SK: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), uzupełniająco analiza zgodna z protokołem (PP) BP: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	

Nelson 2000	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Glaxo Wellcome Inc

Ringdal 2003	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL w porównaniu do FP w skojarzeniu z montelukastem u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS.	

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 15 lat; 2. Leczenie ICS (dipropionian beklometazonu 400-1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$, budesonid lub flunizonid 200-500 $\mu\text{g}/\text{dzień}$) przez ostatnie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3. Wzrost FEV1 o co najmniej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji 800 mg sa butamolu; Dodatkowe kryteria włączenia na zakończenie fazy RI: 4. Średni PEF z ostatnich 7 dni wynoszący $>50\%$ i $<85\%$ wartości zmierzonej na wizycie w ośrodku po podaniu 400 μg salbutamolu; 5. Nasilenie objawów (w dzień i w nocy) ≥ 8 przez 7 konsekwentnych dni w czasie okresu RI oraz ≥ 4 w ciągu ostatnich 7 dni okresu RI	1. Zmiana w stosowanym leczeniu, infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 2. Stosowanie doustnych lub pozajelitowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tyg. lub ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 12 tyg.; 3. Historia palenia >10 paczkolet; 4. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub które zaszły w ciążę w trakcie trwania badania 5. Pacjenci z FEV1 $\leq 50\%$ w.n.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana porannego PEF w 12 tyg. względem wartości wyjściowej

II-rzędowe PK: parametry spirometryczne (m.in. FEV1, PEF), zaostrzenia astmy, nasilenie objawów astmy, terapia ratunkowa, satysfakcja z leczenia w ocenie lekarza/pacjenta, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	FP/SAL (200/100 μg)	FP + montelukast (200 μg + 10 mg)
Liczba pacjentów	356	369
Wiek, średnia (zakres)	43 (15–75)	43 (14–79)
Odsetek mężczyzn [%]	46	45
Zaostrzenie astmy wymagające leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie [% pacjentów]	$\frac{1}{\geq 2}$ bd bd	bd bd
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	bd	bd
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SE) [l]	2,47 (0,04)	2,41 (0,04)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	75,8 (15,3)	74,3 (16,1)
FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% wzrost]	27,4 (13,5)	27,0 (12,6)
Status palacza [% pacjentów]	Obecny	6
	Były	21
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Niska dawka ICS	bd
	Niska dawka ICS/LABA	bd
	Inna niż niska dawka ICS lub ICS/LABA	bd

Interwencja i komparator		
Schemat badania	FP/SAL	FP + montelukast
Dawka dobowo odmierzona [μg]	200/100	200 μg + 10 mg
Schemat dawkowania [μg]	100/50 1 x inh. BID + PLC x 1 kaps. OD po	100 x1 inh. BID + 10 mg x1 kaps. OD po
Typ inhalatora	DPI (Diskus®)	DPI (Diskus®)

Ringdal 2003		
Użycie komory inhalacyjnej	bd	bd
Kointerwencje	Terapia ratunkowa: salbutamol; Inne: inne regularnie stosowane leki na astmę przyjmowane w stałej dawce mogły być kontynuowane w trakcie trwania badania; podanie doustnych lub pozajelitowe kortykosteroidów dopuszczalne było wyłącznie w przypadku wystąpienia zaostrzenia	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	18 (RI: 4; OI: 12; FU: 2)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Tak (z wykorzystaniem PACT)	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Tak, podwójne zaślepienie	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1 (<1)	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	SK: analiza mITT – obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy mieli ≥1 wpis w dzienniczku pacjenta (<i>DRC, daily record card</i>) z wykluczeniem nieprawidłowo zrandomizowanych pacjentów z powodu niespełnienia przez nich kryteriów włączenia BP: analiza mITT – obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Kanada, RPA, Izrael, Turcja)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	

PACT – komputerowy program do randomizacji pacjentów (*patient allocation for clinical trials*)
a) Charakterystyka dotyczy populacji objętej oceną skuteczności (mITT).

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 48.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PALLADIUM na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	PALLADIUM
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MF/IND (320/150 µg, 160/150 µg)
Komparator:	MF (800 µg, 400 µg)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 211 [167; 255] (średnie dawki MF/IND vs MF) MD [95% CI] = 132 [88; 176] (wysokie dawki MF/IND vs MF)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niewpewności przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input checked="" type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi, stratyfikacją ze względu na wiek oraz region. System ten zapewnia utajenie alokacji.	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanej terapii (odpowiada analizie mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku.	I
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tFEV1 jest punktem końcowym zgodnym z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi badań klinicznych w leczeniu astmy (CPMP/EWP/2922/01). Okres 26 tyg. uznano za prawidłowy, ponieważ na podstawie badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych lek powinien wykazywać swoje działanie już po 4 tyg. stosowania. FEV1 oceniano na podstawie przeprowadzonej spirometrii, zgodnie z techniką opisaną w protokole.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia.	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Opublikowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych w protokole możliwych analiz (tj. LSM dla wartości końcowej oraz zmiany względem wartości wyjściowej)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 49.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania QUARTZ na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	QUARTZ
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MF/IND (80/150 µg) Komparator: MF 200 µg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana t-FEV1 w 12. tyg. względem wartości wyjściowej
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 182 [148; 217]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>I</u>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi, stratyfikacją ze względu na wiek oraz region. System ten zapewnia utajenie alokacji.	<u>I</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisanej terapii (odpowiada analizie mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W badaniu odnotowano niską utratę danych z badania dla pierwszorzędowego punktu końcowego (<5%)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tFEV1 jest punktem końcowym zgodnym z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi badań klinicznych w leczeniu astmy (CPMP/EWP/2922/01). FEV1 oceniano na podstawie przeprowadzonej spirometrii, którą oceniono w znormalizowany sposób przez niezależną komisję.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiona	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia.	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Opublikowano wyniki dla wszystkich możliwych analiz (tj. LSM dla wartości końcowej oraz zmiany względem wartości wyjściowej)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bailey 2008 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Bailey 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FP/SAL Komparator: FP

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Pierwszorzędowy punkt końcowy:
średnia roczna liczba zaostżeń astmy (AER)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

AER: 0,449 vs 0,529, p = 0,169

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Tak, brak szczegółowych informacji	<u>BI</u>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak szczegółowych informacji	<u>BI</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki.	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	<u>I</u>
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zaostrzenia definiowano jako wystąpienie jednego z poniżej wymienionych: 1) pogorszenie astmy wymagające podania doustnych kortykosteroidów, 2) hospitalizacji w celu leczenia astmy, 3) nieplanowanej pilnej opieki medycznej z powodu objawów astmy (np. nieplanowana wizyta w klinice lub nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim lub na izbie przyjęć), 4) $\geq 30\%$ spadek FEV1 względem wartości wyjściowej, 5) Poranny PEF poniżej progu stabilności utrzymujący się przez 2 konsekwentne dni. Próg stabilności definiowany był jako 30% spadek średniej porannego PEF przez 7 konsekwentnych dni poprzedzających randomizację	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten	<u>N</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
interwencjami?	sam sposób	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano po upływie 52 tyg.	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

Tabela 51.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Nelson 2000 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Nelson 2000	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	FP/SAL	Komparator: FP + montelukast
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana porannego PEF w 12. tyg. względem wartości wyjściowej	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Średnia (SD) = 24,9 (2,1) vs 13,0 (2,1); p <0,01

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Tak, brak szczegółowych informacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	wyniki.	<u>N</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Poranny PEF mierzono przed inhalacją FP/SAL i 8–12 godzin po podaniu montelukastu, poranny PEF mierzony był codziennie, samodzielnie przez pacjentów	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Analiza porannego PEF była zgodna z pierwotnym planem analizy (mierzone zmianę po 12 tyg.)	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

Tabela 52.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ringdal 2003 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Ringdal 2003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FP/SAL
Komparator:	FP + montelukast
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana porannego PEF w 12. tyg. względem wartości wyjściowej
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 17 [12; 22]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł **uzyskano**, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem programu PACT	<u>I</u>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>I</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób oceniających wyniki	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT (z analizy wykluczono pacjentów niespełniających kryteriów dla randomizacji)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Poranny PEF oceniany był samodzielnie przez pacjentów na podstawie trzech pomiarów	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiena	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę porannego PEF przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy po 12 tyg. leczenia	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Aneks C. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MF/IND vs MF w niskich dawkach (badanie QUARTZ)

C.1. Czynność płuc

Czynność płuc dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)		MF (ld)		MF/IND vs MF	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
t-FEV1 [ml]							
Zmiana t-FEV1	12	394	234 (13)	395	51 (13)	182 [148; 217]	<0,001
Poranny PEF [l/min]							
Zmiana porannego PEF	12	382	31,0 (1,98)	382	3,8 (1,97)	27,2 [22,1; 32,4]	<0,001
Wieczorny PEF [l/min]							
Zmiana wieczornego PEF	12	386	26,8 (1,84)	386	0,7 (1,84)	26,1 [21,0; 31,2]	<0,001
FVC [ml]							
FVC (wartość końcowa)	12	383	3453 (17)	379	3353 (17)	100 [61; 139]	<0,001
FEF25-75% [ml/sec]							
FEF25-75% (wartość końcowa)	12	383	2030 (23)	379	1742 (23)	288 [231; 345]	<0,001

a) Wartości raportowane przez autorów badania

C.2. Kontrola objawów astmy

C.2.1. Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ

Tabela 53.

Kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)		MF (ld)		INDMF vs MF	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
Zmiana wyniku ACQ-7 [pkt]	12	387	-0,947 (0,041)	384	-0,730 (0,041)	-0,218 [-0,293; -0,143]	<0,001

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 54.

Odsetek pacjentów, u których doszło do istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7 (MCID ACQ-7) dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)	MF (ld)	INDMF vs MF		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^a	NNT [95% CI]	
MCID ACQ-7	12	280/375 (75)	240/370 (65)	1,69 [1,23; 2,33]	11 [7; 31]	bd

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

C.2.2. Zaostrzenia

Tabela 55.

Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)		MF (ld)		MF/IND vs MF	p
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate ratio [95% CI] ^a	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	12	394	0,08 [bd]	397	0,31 [bd]	0,25 [0,12; 0,52]	bd
Zaostrzenia ogółem	12	394	0,20 [bd]	397	0,67 [bd]	0,30 [0,18; 0,50]	bd

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (*Annualized Exacerbations Rate*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 56.

Odsetek pacjentów, u których doszło do zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)	MF (ld)	MF/IND vs MF		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Łagodne zaostrzenie	12	11/395 (3)	29/399 (7)	0,37 [0,18; 0,74]	23 [14; 69]	bd
Umiarkowane zaostrzenie	12	7/395 (2)	23/399 (6)	0,29 [0,13; 0,70]	26 [16; 74]	bd
Ciężkie zaostrzenie	12	3/395 (1)	11/399 (3)	0,27 [0,07; 0,98]	51 [27; 566]	bd
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	12	10/395 (3)	32/399 (8)	0,30 [0,14; 0,61]	19 [12; 42]	bd
Zaostrzenia ogółem	12	20/395 (5)	60/399 (15)	0,30 [0,18; 0,51]	11 [8; 18]	bd

Tabela 57.

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)		MF (ld)		MF/IND vs MF	p ^a
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy [dni]							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	12	394	bd	397	bd	0,29 [0,14; 0,59]	<0,001

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

C.2.3. Pozostałe parametry kontroli objawów choroby

Tabela 58.

Pozostałe parametry kontroli objawów astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)		MF (ld)		MF/IND vs MF	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
Terapia ratunkowa							
Zmiana średniej liczby inhalacji lekiem ratunkowym	12	393	bd	392	bd	-0,26 [-0,37; -0,14]	bd
Odsetek dni wolnych od terapii ratunkowej (wartość końcowa)	12	384	22,2 (1,81)	385	14,1 (1,80)	8,1 [4,3; 11,8]	<0,001
Nasilenie objawów							
Zmiana średniej dziennego nasilenia objawów	12	373	bd	380	bd	-0,15 [-0,26; -0,05]	bd
Odsetek dni wolnych od objawów (wartość końcowa)	12	373	17,1 (1,68)	380	14,4 (1,65)	2,70 [-1,92; 7,32] ^b	bd
Odsetek poranków wolnych od objawów (wartość końcowa)	12	384	14,7 (1,53)	384	11,2 (1,53)	3,5 [-0,74; 7,74] ^b	bd
Odsetek nocy bez przerwania snu (wartość końcowa)	12	384	13,4 (1,37)	384	8,7 (1,36)	4,8 [1,8; 7,7]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Obliczenia własne.

Tabela 59.

Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MF/IND (ld)	MF (ld)	IND//MF vs MF		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie powikłania astmy	52	3/443 (<1)	7/440 (2)	0,42 [0,11; 1,64]	-0,01 [-0,02; 0,005]	bd

Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

Tabela 60.

Wyniki dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ciężkich powikłań astmy dla porównania IND//MF (ld) vs MF (ld) w badaniu PALLADIUM

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IND//MF (ld)	MF (ld)	MF/IND vs MF		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie powikłania astmy	52	2/437 (<1)	8/443 (2)	0,25 [0,05; 1,18]	-0,01 [-0,03; 0,0004]	bd

Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (*independent adjudication committee*) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

C.3. Jakość życia

Tabela 61.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IND//MF (ld)		MF (ld)		MF/IND vs MF	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^a	
Wynik AQLQ-S (wartość końcowa) [pkt]	12	381	5,779 (0,048)	379	5,630 (0,047)	0,149 [0,064; 0,234]	<0,001

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

C.4. Bezpieczeństwo

Tabela 62.
Bezpieczeństwo ogólne dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	MF/IND (ld)	MF (ld)	MF/IND vs MF		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
AE ogółem	128/396 (32)	153/399 (38)	0,77 [0,57; 1,03]	-0,06 [-0,13; 0,01]	bd
SAE ogółem	5/396 (1)	7/399 (2)	0,72 [0,23; 2,28]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
Zgon	0/396 (0)	0/399 (0)	ND	ND	bd

OKRES OBSERWACJI: 19 tyg.

Tabela 63.
AE szczegółowe dla porównania MF/IND (ld) vs MF (ld) w badaniu QUARTZ

Punkt końcowy	MF/IND (ld)	MF (ld)	MF/IND vs MF		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE^a					
Zapalenie oskrzeli	1/396 (<1)	5/399 (1)	0,20 [0,02; 1,72]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Grypa	4/396 (1)	4/399 (1)	1,01 [0,25; 4,06]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	17/396 (4)	19/399 (5)	0,90 [0,46; 1,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Zapalenie gardła	5/396 (1)	2/399 (<1)	2,54 [0,49; 13,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zapalenie zatok	5/396 (1)	5/399 (1)	1,01 [0,29; 3,51]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	4/396 (1)	10/399 (3)	0,40 [0,12; 1,28]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	1/396 (<1)	5/399 (1)	0,20 [0,02; 1,72]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Przedawkowanie	5/396 (1)	10/399 (3)	0,50 [0,17; 1,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Ból głowy	4/396 (1)	9/399 (2)	0,44 [0,14; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Astma (zaostření)	20/396 (5)	60/399 (15)	0,30 [0,18; 0,51]	NNT=11 [8; 18]	bd
Kaszel	5/396 (1)	4/399 (1)	1,26 [0,34; 4,74]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Dysfonia	5/396 (1)	2/399 (<1)	2,54 [0,49; 13,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Duszności	0/396 (0)	4/399 (1)	0,11 [0,01; 2,07]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd
Alergiczy nieżyt nosa	4/396 (1)	0/399 (0)	9,16 [0,49; 170,71]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
SAE					
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Torbiel zęba	1/396 (<1)	0/399 (0)	3,03 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Ropień jamy ustnej	1/396 (<1)	0/399 (0)	3,03 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Zapalenie oskrzeli	0/396 (0)	2/399 (<1)	0,20 [0,01; 4,19]	-0,01 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie dróg moczowych	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Złamanie kostki	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Złamanie kości strzałkowej	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Przepuklina pooperacyjna	1/396 (<1)	0/399 (0)	3,03 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Złamanie kości piszczelowej	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd

Punkt końcowy	MF/IND (Id)	MF(Id)	MF/IND vs MF		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ból pleców	0/396 (0)	1/399 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Choroba zwyrodnieniowa stawów	1/396 (<1)	0/399 (0)	3,03 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Rak prostaty	1/396 (<1)	0/399 (0)	3,03 [0,12; 74,61]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Astma (zaostwienie)	1/396 (<1)	1/399 (<1)	1,01 [0,06; 16,17]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd

OKRES OBSERWACJI: 19 tyg.

a) AE raportowane bez SAE

Aneks D. Badania wykluczone

Tabela 64.
Badania wykluczone dla przeszukania dla MF/IND (przeszukanie 1)

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Kerstjens 2020	Populacja	Pacjenci bardziej obciążeni chorobą, z niekontrolowaną astmą na ICS/LABA (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia MF/IND)	Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study	The Lancet Respiratory Medicine. 2020 Jul 9;S2213-2600(20)30190-9. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9
2.	Shimada 2013	Populacja	Zdrowi ochotnicy	Pharmacokinetics (PK) of mometasone furoate and indacaterol in Japanese and Caucasian healthy subjects after once daily inhalation of QMF149	European Respiratory Journal. 2013;42:
3.	Vaidya 2016	Populacja	Zdrowi ochotnicy	Pharmacokinetics of indacaterol and mometasone furoate delivered alone or in a free or fixed dose combination in healthy subjects.	Pulm Pharmacol Ther. 2016 Apr;37:30-6. doi: 10.1016/j.pupt.2016.01.004. Epub 2016 Feb 1.
4.	Beasley. 2015	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 400/500 µg (Twisthaler)	Effect of once-daily indacaterol maleate/mometasone furoate on exacerbation risk in adolescent and adult asthma: A double-blind randomised controlled trial	BMJ Open. 2015;5:
5.	Beier J 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja (MF 200 µg + IND 75/150 µg stosowane z odrębnych inhalatorów)	Efficacy and safety of indacaterol acetate on ICS background therapy in asthma	European respiratory journal. 2014;44:
6.	EUCTR2007-002360-10-FR 2007	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 200/250 µg (Twisthaler)	An exploratory, multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study, to investigate the bronchodilatory efficacy of a single dose of indacaterol in fixed combination with mometasone furoate delivered via a MDDPI (Twisthaler®) in adult patients with persistent asthma using open label Seretide® Accuhaler® (50/250 mcg b.i.d.) as an active control	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002360-10-FR . 2007;:

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
7.	EUCTR2007-003192-39-BE 2007	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 400/500 µg (Twisthaler)	A multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled crossover study, to investigate the 24 hour FEV1 profile of a single dose of QMF Twisthaler® (500/400 µg o.d.) delivered in the evening in adult patients with persistent asthma using fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg b.i.d.) as an active control	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003192-39-BE . 2007;:
8.	EUCTR2007-004608-11-FR 2007	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 800/500 µg (Twisthaler)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the safety and tolerability of 14-days treatment with an inhaled dose of QMF149 (500/800) in mild to moderate asthmatic patients	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004608-11-FR . 2007;:
9.	EUCTR2009-011539-10-CZ 2009	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 400/500 µg (Twisthaler)	A randomized, multi-center, parallel group, double blind, study to assess the safety of QMF Twisthaler® (500/400µg) and mometasone furoate Twisthaler® (400µg) in adolescent and adult patients with persistent asthma	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011539-10-CZ . 2009;:
10.	NCT00557440 2007	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 400/500 µg (Twisthaler)	Investigation of the 24 Hour Forced Expiratory Flow in 1 Second (FEV1) Profile of a Single Dose of Indacaterol/Mometasone Delivered Via the TWISTHALER® Device in Adult Patients With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00557440 . 2007;:
11.	NCT00605306 2008	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 800/500 µg (Twisthaler)	Safety and Tolerability of Indacaterol Maleate/Mometasone Furoate Delivered Via the Twisthaler® Device After 14 Days Treatment in Patients With Mild to Moderate Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00605306 . 2008;:
12.	NCT00941798 2009	Interwencja	Oceniana interwencja w niezgodnej dawce i inhalatorze MF/IND 400/500 µg (Twisthaler)	Safety of QMF149 Twisthaler® in Adolescent and Adult Patients With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00941798 . 2009;:
13.	NCT01609478 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (MF 200 µg + IND 75/150 µg stosowane z odrębnych inhalatorów)	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Indacaterol Acetate in Patients With Persistent Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609478 . 2012;:
14.	NCT02571777 2015	Typ publikacji	Raport NCT do wykluczonego badania IRIDIUM	Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571777 . 2015;:
15.	Beasley R 2012	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Beasley 2015	Safety of once-daily QMF149 in patients with persistent asthma	European respiratory journal. 2012;40:371s [P2093]
16.	Beasley R 2012	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Beasley 2015	Long-term efficacy of QMF149 in persistent asthma	European respiratory journal. 2012;40:312s [P1791]

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
17.	Beasley R 2012	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Beasley 2015	Long-term efficacy of QMF149 in persistent asthma	European respiratory journal. 2012;40:
18.	Vaidya 2012	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Vaidya 2016	Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects	European Respiratory Journal. 2012;40:

Tabela 65.
Badania wykluczone dla przeszukania dla FP/SAL w niskich dawkach (przeszukanie 2)

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Bateman 1998	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie stosującej FP/SAL <200 pacjentów	Salmeterol/Fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma.	Clin Drug Investig. 1998;16(3):193-201. doi: 10.2165/00044011-199816030-00003.
2.	Bateman 2001	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie stosującej FP/SAL z danego inhalatora <200 pacjentów	Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 µg twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma	Respiratory Medicine. 2001;95:136-146
3.	Bleecker 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	β2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;181:676-687
4.	Busse 2003	Populacja	Pacjenci z uprzednio kontrolowaną astmą	Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 µg and salmeterol 50 µg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 µg administered twice daily	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003;111:57-65
5.	Calhoun 2001	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Comparison of fluticasone propionate-salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting β2-agonists alone	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164:759-763
6.	Jarjour 2006	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie FP/SAL <200 pacjentów	Control of airway inflammation maintained at a lower steroid dose with 100/50 µg of fluticasone propionate/salmeterol	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;118:44-52
7.	Johansson 2001	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie stosującej FP/SAL <200 pacjentów	Comparison of salmeterol/fluticasone propionate combination with budesonide in patients with mild-to-moderate asthma	Clinical drug investigation. 2001;21:633-642
8.	Kavuru 2000	Populacja	Mieszana populacja pod względem wcześniejszego leczenia ICS (brak wyników w podgrupie pacjentów otrzymujących uprzednio ICS)	Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	J Allergy Clin Immunol. 2000 Jun;105(6 Pt 1):1108-16. doi: 10.1067/mai.2000.105711.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
9.	Kuna 2015	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie stosującej FP/SAL <200 pacjentów	Randomized equivalence trial: A novel multidose dry powder inhaler and originator device in adult and adolescent asthma.	Allergy Asthma Proc. 2015 Sep-Oct;36(5):352-64. doi: 10.2500/aap.2015.36.3886. Epub 2015 Jul 27.
10.	Murray 2004	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting β_2 -agonists	Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2004;93:351-359
11.	Nelson 2003	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 μ g/salmeterol 21 μ g administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment	Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2003;91:263-269
12.	Nie 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Efficacy of theophylline plus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in patients with asthma.	Respir Med. 2013 Mar;107(3):347-54. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.004. Epub 2013 Jan 2.
13.	Pavord 2007	Populacja	Liczebność pacjentów w grupie stosującej FP/SAL <200 pacjentów	Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma.	Respir Res. 2007 Sep 27;8(1):67. doi: 10.1186/1465-9921-8-67.
14.	Pearlman 2002	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Fluticasone propionate/salmeterol combination compared with montelukast for the treatment of persistent asthma.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Feb;88(2):227-35. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62001-7.
15.	Pearlman 2004	Populacja	Mieszana populacja pod względem wcześniejszego leczenia ICS (brak wyników w podgrupie pacjentów otrzymujących uprzednio ICS)	Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma.	J Asthma. 2004;41(8):797-806. doi: 10.1081/jas-200038368.
16.	Postma 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Comparison of the effect of low-dose ciclesonide and fixed-dose fluticasone propionate and salmeterol combination on long-term asthma control.	Chest. 2011 Feb;139(2):311-318. doi: 10.1378/chest.09-1735. Epub 2010 Nov 18.
17.	Renzi 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Low-dose fluticasone propionate with and without salmeterol in steroid-naive patients with mild, uncontrolled asthma.	Respir Med. 2010 Apr;104(4):510-7. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.025. Epub 2009 Nov 26.
18.	Rojas 2007	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS	Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate.	J Asthma. 2007 Jul-Aug;44(6):437-41. doi: 10.1080/02770900701421930.
19.	Strand 2004	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni ICS (z badania wykluczono pacjentów przyjmujących ICS na 2 mies. przed skringiem)	Initiation of maintenance treatment of persistent asthma: salmeterol/fluticasone propionate combination treatment is more effective than inhaled steroid alone.	Respir Med. 2004 Oct;98(10):1008-15. doi: 10.1016/j.rmed.2004.03.004.
20.	Vasbinder 2016	Populacja	Niezgodny wiek (pacjenci w wieku 4-11 lat)	E-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial	European respiratory journal. 2016;48:758-767

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
21.	Aalbers 2004	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma.	Curr Med Res Opin. 2004;20(2):225-40. doi: 10.1185/030079903125002928.
22.	Aalbers 2012	Komparator	FP/SAL w różnych dawkach (500/100 µg, 200/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawkowania)	Onset of bronchodilation with fluticasone/formoterol combination versus fluticasone/salmeterol in an open-label, randomized study.	Adv Ther. 2012 Nov;29(11):958-69. doi: 10.1007/s12325-012-0058-0. Epub 2012 Oct 17.
23.	Abbas 2016	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Role of long acting β2 agonist salmeterol, in management of mild to moderate asthmatic patients	Pakistan journal of medical and health sciences. 2016;10:1112-1115
24.	Aubier 1999	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (1000/100 µg)	Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 µg) in combination in a Diskus® inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma	Respiratory Medicine. 1999;93:876-884
25.	Baraniuk 1999	Komparator	FP i SAL podawane z oddzielnych inhalatorów	Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone in asthma.	Chest. 1999 Sep;116(3):625-32. doi: 10.1378/chest.116.3.625.
26.	Bateman 2004	Komparator	FP/SAL w różnych dawkach (1000/100 µg, 500/100 µg, 200/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawkowania)	Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study.	Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 15;170(8):836-44. doi: 10.1164/rccm.200401-033OC. Epub 2004 Jul 15.
27.	Bateman 2006	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down.	J Allergy Clin Immunol. 2006 Mar;117(3):563-70. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.036. Epub 2006 Jan 27.
28.	Bergmann. 2004	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Salmeterol/fluticasone propionate (50/250 µg) combination is superior to double dose fluticasone (500 µg) for the treatment of symptomatic moderate asthma: A prospective, double-blind trial	Swiss Medical Weekly. 2004;134:50-58
29.	Bernstein 2011	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma.	Allergy Asthma Clin Immunol. 2011 Dec 7;7(1):21. doi: 10.1186/1710-1492-7-21.
30.	Bjermer 2003	Komparator	FP i SAL podawane z oddzielnych inhalatorów	Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial.	BMJ. 2003 Oct 18;327(7420):891. doi: 10.1136/bmj.327.7420.891.
31.	Bodzenta-Lukaszyk 2011	Komparator	FP/SAL w różnych dawkach (500/100 µg, 200/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawkowania)	Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: An open-label, randomized study	BMC Pulmonary Medicine. 2011;11:
32.	Boonsawat 2008	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (100/50 µg)	Combined salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma : a placebo-controlled comparison.	Clin Drug Investig. 2008;28(2):101-11. doi: 10.2165/00044011-200828020-00004.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
33.	Busse 2008	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients.	J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1407-14. 1414.e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.019. Epub 2008 May 2.
34.	Chanez 2010	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Effect of salmeterol/fluticasone propionate combination on airway hyper-responsiveness in patients with well-controlled asthma.	Respir Med. 2010 Aug;104(8):1101-9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.001. Epub 2010 May 8.
35.	Chapman 1999	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 µg) administered via combination Diskus inhaler: As effective as when given via separate Diskus inhalers	Canadian Respiratory Journal. 1999;6:45-51
36.	Chen 2013	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Curative effect of heat-sensitive moxibustion on chronic persistent asthma: a multicenter randomized controlled trial.	J Tradit Chin Med. 2013 Oct;33(5):584-91. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60025-x.
37.	Chuchalin 2008	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (100/50 µg)	Salmeterol/fluticasone propionate via Diskus once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with mild asthma not previously receiving maintenance corticosteroids.	Clin Drug Investig. 2008;28(3):169-81. doi: 10.2165/00044011-200828030-00004.
38.	Condemni 1999	Komparator	FP i SAL podawane z oddzielnych inhalatorów	The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group.	Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 Apr;82(4):383-9. doi: 10.1016/s1081-1206(10)63288-7.
39.	Dahl 2006	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma.	Respir Med. 2006 Jul;100(7):1152-62. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.001. Epub 2006 May 3.
40.	Devillier P 2018	Komparator	Ocenianą interwencją ICS/LABA, w tym różne dawki FP/SAL oraz BUD/FORM (brak wyników w podgrupach)	Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/V) versus twice-daily inhaled corticosteroids/long-acting beta2-agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: an open-label, randomized, controlled trial	Respiratory medicine. 2018;141:111-120
41.	Dhar 2015	Komparator	Brak informacji o dziennej dawce FP/SAL	Salmeterol/fluticasone through breath-actuated inhaler versus pMDI: a randomized, double-blind, 12 weeks study.	J Asthma. 2015;52(10):1065-72. doi: 10.3109/02770903.2015.1050499. Epub 2015 Aug 18.
42.	FitzGerald 2005	Komparator	Zmienna dawka FP/SAL (w badaniu istniała możliwość indywidualnego dostosowywania dawki FP/SAL)	The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma.	Clin Ther. 2005 Apr;27(4):393-406. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.03.006.
43.	Gao 2013	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: a pilot study.	Chin Med J (Engl). 2013 Jun;126(12):2229-34.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
44.	Hsieh 2018	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients.	J Formos Med Assoc. 2018 Dec;117(12):1078-1085. doi: 10.1016/j.jfma.2017.12.005. Epub 2017 Dec 29.
45.	Ind 2003	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma.	Respir Med. 2003 May;97(5):555-62. doi: 10.1053/rmed.2003.1483.
46.	Jacques 2019	Komparator	Brak informacji o dziennej dawce FP/SAL	Effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol on asthma control in the Salford Lung Study	Journal of Asthma. 2019;56:748-757
47.	Jenkins 2000	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 µg twice daily is more effective than budesonide 800 µg twice daily in treating moderate to severe asthma	Respiratory Medicine. 2000;94:715-723
48.	Jung 2008	Komparator	FP/SAL w różnych dawkach (1000/100 µg, 500/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawkowania)	Comparison of the clinical efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate versus current care in the management of persistent asthma in Korea.	Curr Med Res Opin. 2008 Dec;24(12):3571-82. doi: 10.1185/03007990802588737.
49.	Katial 2011	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Long-term treatment with fluticasone propionate/salmeterol via Diskus improves asthma control versus fluticasone propionate alone.	Allergy Asthma Proc. 2011 Mar-Apr;32(2):127-36. doi: 10.2500/aap.2011.32.3426. Epub 2010 Dec 28.
50.	Kerwin 2008	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (250/50 µg, 100/50 µg)	Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg Diskus administered once daily.	Respir Med. 2008 Apr;102(4):495-504. doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.002. Epub 2008 Feb 21.
51.	Kerwin 2011	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Safety and efficacy of long-term treatment with fluticasone propionate and salmeterol via DISKUS versus fluticasone propionate alone	Clinical Research and Regulatory Affairs. 2011;28:14-21
52.	Koopmans 2006	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid: long term effects on bronchial inflammation in asthma.	Thorax. 2006 Apr;61(4):306-12. doi: 10.1136/thx.2005.051292. Epub 2006 Jan 31.
53.	Korn 2012	Komparator	Okres leczenia <12 tyg. (6 tyg.)	Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study.	Respir Med. 2012 Jan;106(1):57-67. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.010. Epub 2011 Sep 3.
54.	Kuna 2007	Komparator	Niezgodna dobowa dawka FP/SAL (500/100 µg)	Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations.	Int J Clin Pract. 2007 May;61(5):725-36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x. Epub 2007 Mar 16.
55.	Kurashima 2011	Komparator	Niezgodny komparator (FP/SAL 500/100 µg + mometaszon)	Comparison of high-dose salmeterol/fluticasone and moderate-dose salmeterol/fluticasone plus low-dose mometasone in patients with severe persistent asthma.	Respirology. 2011 Jul;16(5):784-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01967.x.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
56.	Lee 2004	Komparator	Brak ocenianej interwencji	Effects of hydrofluoroa kane formulations of ciclesonide 400 µg daily vs fluticasone 250 µg twice daily on methacholine hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma	British Journal of Clinical Pharmacology. 2004;58:26-33
57.	Lundbäck 2006	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate.	Respir Med. 2006 Jan;100(1):2-10. doi: 10.1016/j.rmed.2005.09.006. Epub 2005 Oct 21.
58.	Mansfield 2017	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	A 6-month safety and efficacy study of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol multidose dry powder inhalers in persistent asthma.	Allergy Asthma Proc. 2017 Jul 24;38(4):264-276. doi: 10.2500/aap.2017.38.4061. Epub 2017 May 24.
59.	Maspero 2010	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma.	J Asthma. 2010 Dec;47(10):1106-15. doi: 10.3109/02770903.2010.514634. Epub 2010 Nov 1.
60.	Nathan 2006	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study.	Clin Ther. 2006 Jan;28(1):73-85. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.01.008.
61.	Papi 2007	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma.	Allergy. 2007 Oct;62(10):1182-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01493.x.
62.	Perrin 2010	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Randomized controlled trial of adherence with single or combination inhaled corticosteroid/long-acting β-agonist inhaler therapy in asthma	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;126:505-510
63.	Pertseva 2013	Komparator	Brak ocenianej interwencji	Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial.	Curr Med Res Opin. 2013 Oct;29(10):1357-69. doi: 10.1185/03007995.2013.825592. Epub 2013 Aug 20.
64.	Raphael 2018	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (100/25 µg, 200/25 µg)	Randomized, double-blind trial evaluating the efficacy and safety of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol delivered via multidose dry powder inhalers in patients with persistent asthma aged 12 years and older.	J Asthma. 2018 Jun;55(6):640-650. doi: 10.1080/02770903.2017.1350971. Epub 2017 Aug 31.
65.	Reddel 2008	Komparator	Brak ocenianej interwencji	Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial.	Prim Care Respir J. 2008 Mar;17(1):39-45. doi: 10.3132/pcrj.2008.00014.
66.	Reid 2003	Komparator	Brak ocenianej interwencji	Possible anti-inflammatory effect of salmeterol against interleukin-8 and neutrophil activation in asthma in vivo.	Eur Respir J. 2003 Jun;21(6):994-9. doi: 10.1183/09031936.03.00109702.
67.	Ringdal 2002	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): A randomised, double-blind comparison of Seretide™ (50/250 µg bd Diskus™ vs. formoterol (12 µg bd) and budesonide (800 µg bd) given concurrently (both via Turbuhaler™) in patients with moderate-to-severe asthma	Respiratory Medicine. 2002;96:851-861

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
68.	Rowe 2007	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (1000/100 µg)	Adding Long-acting β-agonists to Inhaled Corticosteroids after Discharge from the Emergency Department for Acute Asthma: A Randomized Controlled Trial	Academic Emergency Medicine. 2007;14:833-840
69.	Schermer 2007	Komparator	Różne dawki FP/SAL (200/100 µg, 500/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawki)	Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD.	Fam Pract. 2007 Apr;24(2):181-8. doi: 10.1093/fampra/cm1076. Epub 2007 Jan 23.
70.	Scichilone 2010	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma.	Allergy. 2010 Jul;65(7):897-902. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02306.x. Epub 2010 Jan 28.
71.	Serra 2013	Komparator	Badanie dla porównania różnych typów inhalatorów; dzienna dawka FP/SAL wynosiła 500/100 µg, przy czym mogła ona zostać zwiększona do 1000/100 µg między 10. a 18. tyg. badania	Non-inferiority trial between two dry-powder inhalers containing fluticasone/salmeterol in asthmatic patients.	Drug Res (Stuttg). 2013 Jun;63(6):305-10. doi: 10.1055/s-0033-1341433. Epub 2013 Apr 4.
72.	Shapiro 2000	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Combined salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 in the diskus device for the treatment of asthma	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161:527-534
73.	Sher 2017	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (200/25 µg i 400/25 µg)	Fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol multidose dry powder inhalers compared with placebo for persistent asthma.	Allergy Asthma Proc. 2017 Sep 21;38(5):343-353. doi: 10.2500/aap.2017.38.4069. Epub 2017 Jun 21.
74.	Stempel 2016	Komparator	Różne dawki FP/SAL (1000/100 µg, 500/100 µg, 200/100 µg - brak wyników w podgrupach w zależności od dawki)	Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone.	N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. Epub 2016 Mar 6.
75.	van Noord 1999	Komparator	FP i SAL podawane z oddzielnych inhalatorów	Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma.	Thorax. 1999 Mar;54(3):207-12. doi: 10.1136/thx.54.3.207.
76.	Vogelmeier 2005	Komparator	Zmienna dawka FP/SAL (w badaniu istniała możliwość indywidualnego dostosowywania dawki FP/SAL)	Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?	Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):819-28. doi: 10.1183/09031936.05.00028305.
77.	Vogelmeier 2012	Komparator	Zmienna dawka FP/SAL (w badaniu istniała możliwość indywidualnego dostosowywania dawki FP/SAL)	Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged <U+2265>16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study.	Clin Drug Investig. 2012 Jul 1;32(7):439-49. doi: 10.2165/11598840-000000000-00000.
78.	Wallin 2003	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP i SAL poddawana z 2 inhalatorów (400+50 µg)	Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma.	J Allergy Clin Immunol. 2003 Jul;112(1):72-8. doi: 10.1067/mai.2003.1518.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
79.	Wang 2016	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Intervention Studies of Inhaled Corticosteroids Combined with Long-acting Theophylline or Long-acting $\beta(2)$ -agonists in Patients with Moderate to Severe Asthma: A Randomized, Controlled Study.	Clin Ther. 2016 Dec;38(12):2622-2627.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.10.015. Epub 2016 Nov 29.
80.	Woo 2020	Komparator	Brak informacji o dziennej dawce FP/SAL	Efficacy and Safety of a Pressurized Metered-Dose Inhaler in Older Asthmatics: Comparison to a Dry Powder Inhaler in a 12-Week Randomized Trial.	Allergy Asthma Immunol Res. 2020 May;12(3):454-466. doi: 10.4168/aaair.2020.12.3.454.
81.	Woodcock 2013	Komparator	Niezgodna dobową dawką FP/SAL (500/100 µg)	Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial.	Chest. 2013 Oct;144(4):1222-1229. doi: 10.1378/chest.13-0178.
82.	Zha 2013	Komparator	Brak informacji o dziennej dawce FP/SAL	Xiaoqinglong granules as add-on therapy for asthma: latent class analysis of symptom predictors of response.	Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:759476. doi: 10.1155/2013/759476. Epub 2013 Feb 3.
83.	Adachi 2008	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg.	Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients.	Respir Med. 2008 Jul;102(7):1055-64. doi: 10.1016/j.rmed.2008.01.021. Epub 2008 Apr 3.
84.	Adolfsson 2005	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg.	Short-term safety and tolerability of double-dose salmeterol/fluticasone propionate in adult asthmatic patients.	Clin Drug Investig. 2005;25(4):231-41. doi: 10.2165/00044011-200525040-00002.
85.	Boonsawat 2010	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and rescue therapy in Thailand	Asian biomedicine. 2010;4:571-578
86.	Borker 2005	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Aug;95(2):181-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61209-4.
87.	Camargo 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza	Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast.	J Asthma. 2010 Feb;47(1):76-82. doi: 10.3109/02770900903338494.
88.	Chatkin 2006	Metodyka	Badanie RCT dotyczące edukacji w zakresie astmy	Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a Brazilian asthma sample.	J Asthma. 2006 May;43(4):263-6. doi: 10.1080/02770900600620459.
89.	Corda 2011	Metodyka	Badanie typu cross-over	Effects on small airway obstruction of long-term treatments with beclomethasone/formoterol hydrofluoroalkane (metered-dose inhaler) versus fluticasone/salmeterol (dry-powder inhaler) in asthma: a preliminary study.	Allergy Asthma Proc. 2011 Nov-Dec;32(6):29-34. doi: 10.2500/aap.2011.32.3477.
90.	Cowie 2007	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Tolerability of a salmeterol xinafoate/fluticasone propionate hydrofluoroalkane metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a 52-week, open-label, stratified, parallel-group, multicenter study.	Clin Ther. 2007 Jul;29(7):1390-402. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.021.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
91.	Currie 2003	Metodyka	Badanie typu cross-over	Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma.	Br J Clin Pharmacol. 2003 Jul;56(1):11-7. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01831.x.
92.	Ericsson 2006	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma.	Respir Med. 2006 Apr;100(4):586-94. doi: 10.1016/j.rmed.2005.09.032. Epub 2005 Nov 4.
93.	Gelb 2008	Metodyka	Badanie nierandomizowane z cross-over	Effect of fluticasone 250 microg/salmeterol 50 microg and montelukast on exhaled nitric oxide in asthmatic patients.	Can Respir J. 2008 May-Jun;15(4):193-8. doi: 10.1155/2008/415391.
94.	Hoshino 2009	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (8 tyg.)	Effects of salmeterol and fluticasone propionate combination versus fluticasone propionate on airway function and eosinophilic inflammation in mild asthma.	Allergol Int. 2009 Sep;58(3):357-63. doi: 10.2332/allergolint.08-OA-0065. Epub 2009 May 25.
95.	Hozawa 2011	Metodyka	Okres leczenia <12 ty. (4 tyg.)	Comparison of budesonide/formoterol Turbuhaler with fluticasone/salmeterol Diskus for treatment effects on small airway impairment and airway inflammation in patients with asthma.	Pulm Pharmacol Ther. 2011 Oct;24(5):571-6. doi: 10.1016/j.pupt.2011.05.004. Epub 2011 May 23.
96.	Johansson 1999	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100µg vs fluticasone propionate 100µg in adults and adolescents with asthma III: results	Pharmacoeconomics. 1999;16:15-21
97.	Johansson 2006	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma.	Pharmacoeconomics. 2006;24(7):695-708. doi: 10.2165/00019053-200624070-00008.
98.	Katial 2010	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (4 tyg.)	Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis.	Allergy Asthma Proc. 2010 Jan-Feb;31(1):68-75. doi: 10.2500/aap.2010.31.3306.
99.	Kawai 2007	Metodyka	Badanie typu cross-over	Comparison of the efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination in Japanese and Caucasian asthmatics.	Respir Med. 2007 Dec;101(12):2488-94. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.001. Epub 2007 Sep 27.
100.	Lundbäck2000	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 µg twice daily and budesonide 800 µg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma	Respiratory Medicine. 2000;94:724-732
101.	Maneechotesuwan 2014	Metodyka	Badanie typu cross-over	Comparison between the effects of generic and original salmeterol/fluticasone combination (SFC) treatment on airway inflammation in stable asthmatic patients.	J Med Assoc Thai. 2014 Mar;97 Suppl 3:S91-100.
102.	Matz 2001	Metodyka	Analiza zbiorcza	Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations.	J Allergy Clin Immunol. 2001 May;107(5):783-9. doi: 10.1067/mai.2001.114709.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
103.	O'Connor 2004	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma.	Pharmacoeconomics. 2004;22(12):815-25. doi: 10.2165/00019053-200422120-00004.
104.	Ohbayashi 2009	Metodyka	Badanie typu cross-over	Additional effects of pranlukast in salmeterol/fluticasone combination therapy for the asthmatic distal airway in a randomized crossover study.	Pulm Pharmacol Ther. 2009 Dec;22(6):574-9. doi: 10.1016/j.pupt.2009.08.002. Epub 2009 Aug 14.
105.	Pieters 2005	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma.	Treat Respir Med. 2005;4(2):129-38. doi: 10.2165/00151829-200504020-00007.
106.	Price 2007	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy.	Allergy. 2007 Oct;62(10):1189-98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01466.x.
107.	Sheth 2002	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness comparison of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma.	Pharmacoeconomics. 2002;20(13):909-18. doi: 10.2165/00019053-200220130-00004.
108.	Storms 2004	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (4 tyg.)	A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge.	Respir Med. 2004 Nov;98(11):1051-62. doi: 10.1016/j.rmed.2004.05.008.
109.	Tarsin 2006	Metodyka	Badanie typu cross-over	Emitted dose estimates from Seretide Diskus and Symbicort Turbuhaler following inhalation by severe asthmatics.	Int J Pharm. 2006 Jun 19;316(1-2):131-7. doi: 10.1016/j.jpharm.2006.02.040. Epub 2006 Apr 3.
110.	Ulrik 2009	Metodyka	Badanie dotycząca edukacji pacjentów (randomizacja ze względu na obecność treningu dla compliance'u)	Effect of asthma compliance enhancement training on asthma control in patients on combination therapy with salmeterol/fluticasone propionate: a randomised controlled trial.	Clin Respir J. 2009 Jul;3(3):161-8. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00129.x.
111.	Wechsler 2019	Metodyka	Badanie typu cross-over	Step-Up Therapy in Black Children and Adults with Poorly Controlled Asthma.	N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1905560.
112.	Weersink 1997	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (6 tyg.)	Fluticasone propionate, salmeterol xinafoate, and their combination in the treatment of nocturnal asthma.	Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1241-6. doi: 10.1164/ajrcm.155.4.9105061.
113.	You-Ning 2005	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (4 tyg.)	Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate delivered via a hydrofluoroalkane metered dose inhaler in Chinese patients with moderate asthma poorly controlled with inhaled corticosteroids.	Int J Clin Pract. 2005 Jul;59(7):754-9. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00474.x.
114.	Zhong 2004	Metodyka	Okres leczenia <12 tyg. (6 tyg.)	Salmeterol/Fluticasone Propionate in a Single Inhaler is Superior to Budesonide Alone in Control of Chinese Asthmatic Adults : An Open-Label, Randomised, 6-Week Study.	Clin Drug Investig. 2004;24(10):583-92. doi: 10.2165/00044011-200424100-00004.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
115.	Bousquet 2005	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected].	Clin Exp Allergy. 2005 Jun;35(6):723-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02251.x.
116.	Aalbers 2010	Typ publikacji	Analiza post-hoc do wykluczonego Aalbers 2004	Fixed or adjustable maintenance-dose budesonide/formoterol compared with fixed maintenance-dose salmeterol/fluticasone propionate in asthma patients aged ≥16 years: post hoc analysis of a randomized, double-blind/open-label extension, parallel-group study.	Clin Drug Investig. 2010;30(7):439-51. doi: 10.2165/11533420-000000000-00000.
117.	Barnes 2004	Typ publikacji	Komentarz	Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study.	Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 15;170(8):830-1. doi: 10.1164/rccm.2408006.
118.	Barnes 2007	Typ publikacji	Analiza zbiorcza	Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 g bd versus fluticasone propionate 100 g bd alone in patients with persistent asthma: Integrated analysis of four randomised trials	Respiratory Medicine. 2007;101:2358-2365
119.	Bateman 2007	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL (Bateman 2004)	The correlation between asthma control and health status: The GOAL study	European Respiratory Journal. 2007;29:59-63
120.	Bateman 2008	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL (Bateman 2004)	Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study.	Allergy. 2008 Jul;63(7):932-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01724.x.
121.	Bateman 2019	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL (Bateman 2004)	Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Jul;123(1):57-63.e2. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.018. Epub 2019 Apr 24.
122.	Blake 2015	Typ publikacji	Protokół do badania (brak ocenianych punktów końcowych)	Use of mobile devices and the internet for multimedia informed consent delivery and data entry in a pediatric asthma trial: Study design and rationale.	Contemp Clin Trials. 2015 May;42:105-18. doi: 10.1016/j.cct.2015.03.012. Epub 2015 Apr 3.
123.	Bleecker 2006	Typ publikacji	Analiza zbiorcza	Salmeterol response is not affected by β2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;118:809-816
124.	Botkin 2001	Typ publikacji	List	Salmeterol and inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma.	JAMA. 2001 Dec 26;286(24):3075; author reply 3077-8.
125.	Bousquet 2017	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL (Bateman 2004)	Asthma control using fluticasone propionate/salmeterol in Asian and non-Asian populations: A post hoc analysis of the GOAL study	BMC Pulmonary Medicine. 2017;17:
126.	Briggs 2006	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL (Bateman 2004)	Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study.	Allergy. 2006 May;61(5):531-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01038.x.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
127.	Chen 2010	Typ publikacji	Protokół do badania (brak ocenianych punktów końcowych)	Comparison of heat-sensitive moxibustion versus fluticasone/salmeterol (seretide) combination in the treatment of chronic persistent asthma: design of a multicenter randomized controlled trial.	Trials. 2010 Dec 15;11:121. doi: 10.1186/1745-6215-11-121.
128.	Currie 2006	Typ publikacji	List	Why SMART about second-line treatment when first-line treatment is being ignored?	Chest. 2006 Sep;130(3):929; author reply 929. doi: 10.1378/chest.130.3.929.
129.	Edin 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Nathan 2006	Effects of fluticasone propionate and salmeterol hydrofluoroalkane inhalation aerosol on asthma-related quality of life.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Apr;102(4):323-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60338-9.
130.	Fowler 2001	Typ publikacji	List	Salmeterol and inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma.	JAMA. 2001 Dec 26;286(24):3076-7; author reply 3077-8.
131.	Friedman 2001	Typ publikacji	List	Salmeterol and inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma.	JAMA. 2001 Dec 26;286(24):3076; author reply 3077-8.
132.	Juniper 2002	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Jenkins 2000	Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma.	Am J Respir Med. 2002;1(6):435-40. doi: 10.1007/BF03257170.
133.	Kuna 2010	Typ publikacji	Analiza post-hoc do wykluczonego Kuna 2007	Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or =16 years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study.	Clin Drug Investig. 2010;30(9):565-79. doi: 10.2165/11533450-000000000-00000.
134.	Lasserson 2008	Typ publikacji	Przegląd systematyczny	Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children.	Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD004106. doi: 10.1002/14651858.CD004106.pub3.
135.	Li 2007	Typ publikacji	Przegląd systematyczny	Combination therapy with the single inhaler salmeterol/fluticasone propionate versus increased doses of inhaled corticosteroids in patients with asthma.	Respiration. 2007;74(1):33-43. doi: 10.1159/000096023. Epub 2006 Sep 27.
136.	Miller 2001	Typ publikacji	List	Salmeterol and inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma.	JAMA. 2001 Dec 26;286(24):3075-6; author reply 3077-8.
137.	NA 2001	Typ publikacji	Praca poglądowa	Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler: A convenient and effective therapy for persistent asthma	Drugs and Therapy Perspectives. 2001;17:1-5
138.	NA 2011	Typ publikacji	Praca poglądowa	Single maintenance and reliever therapy (SMART) for asthma.	Drug Ther Bull. 2011 Nov;49(11):126-9. doi: 10.1136/dtb.2011.02.0066.
139.	Nathan 2003	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Shapiro 2003	Improved ability to perform strenuous activities after treatment with fluticasone propionate/salmeterol combination in patients with persistent asthma.	J Asthma. 2003;40(7):815-22. doi: 10.1081/jas-120023573.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
140.	O'Connor 2010	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Busse 2008	Comparison of patient-reported outcomes during treatment with adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in patients with asthma.	J Asthma. 2010 Mar;47(2):217-23. doi: 10.3109/02770900903497154.
141.	Pedersen 2007	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do uprzednio wykluczonego badania GOAL	Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study.	J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5):1036-42. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.016. Epub 2007 Nov 1.
142.	Price 2007	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania FitzGerald 2005	Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable maintenance dosing: impact on health-related quality of life.	Respir Res. 2007 Jul 4;8(1):46. doi: 10.1186/1465-9921-8-46.
143.	Rodrigo 2010	Typ publikacji	Komentarz	Increased risk of asthma death with salmeterol monotherapy compared with placebo, but not with salmeterol plus inhaled corticosteroids compared with inhaled corticosteroids alone	Evidence-Based Medicine. 2010;15:37-38
144.	Sears 2006	Typ publikacji	List	The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial.	Chest. 2006 Sep;130(3):928; author reply 928-9. doi: 10.1378/chest.130.3.928.
145.	Seymour 2006	Typ publikacji	List	Comments on the Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial.	Chest. 2006 Sep;130(3):930-1; author reply 931. doi: 10.1378/chest.130.3.930.
146.	Svedsater 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny	Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy	Asthma research and practice. 2016;2:
147.	Ulrik 2009	Typ publikacji	Erratum	Erratum: Effect of asthma compliance enhancement training on asthma control in patients on combination therapy with salmeterol/fluticasone propionate: A randomised controlled trial(The Clinical Respiratory Journal (2009) 3 (161168))	Clinical Respiratory Journal. 2009;3:185
148.	Williams 2006	Typ publikacji	List	Cause of death in the SMART Trial.	Chest. 2006 Sep;130(3):929-30; author reply 930. doi: 10.1378/chest.130.3.929-a.
149.	Woodcock 2007	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania GOAL	Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone.	Prim Care Respir J. 2007 Jun;16(3):155-61. doi: 10.3132/pcrj.2007.00043.
150.	Beeh 2002	Język	Język niemiecki	Efficacy and safety of Salmeterol (50 µg) and Fluticasone (250 µg) in a single inhaler device (Diskus®) in patients with mild to moderate asthma	Pneumologie. 2002;56:91-97
151.	Molitor 2005	Język	Język niemiecki	[Asthma control with the salmeterol-fluticasone-combination disc compared to standard treatment].	Pneumologie. 2005 Mar;59(3):167-73. doi: 10.1055/s-2004-830175.

Lp.	Badanie	Obszar	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
152.	Rosselló 2008	Język	Język hiszpański	Different strategies for reducing treatment of mild stable asthma: A daily dose of inhaled corticosteroids with salmeterol can be a simple, effective alternative with few side effects	FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria. 2008;15:191
153.	Tonnel 2004	Język	Język francuski	[Efficacy and acceptability of the fixed fluticasone + salmeterol combination in the treatment of acute asthma attacks. Results of a one-year comparative study].	Rev Pneumol Clin. 2004 Sep;60(4):209-16. doi: 10.1016/s0761-8417(04)72101-x.

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 66.
Definicje punktów końcowych

Badanie	Definicja
FEV1	
PALLADIUM	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu, mierzona na podstawie badania spirometrycznego jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
QUARTZ	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona na podstawie badania spirometrycznego.
Nelson 2000	Pomiar FEV1 odbywał się rano 2–4 h po porannej dawce leku oraz w połowie dnia do badania terapii doustnej.
Ringdal 2003	Nie zdefiniowano.
FVC	
PALLADIUM	Całkowita ilość powietrza wydychanego podczas testu FEV, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
QUARTZ	Całkowita ilość powietrza wydychanego podczas testu FEV.
FEF25-75%	
PALLADIUM	Przepływ (lub prędkość) powietrza wychodzącego z płuc podczas środkowej części wymuszonego wydechu, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
PEF	
PALLADIUM	Pomiar PEF wykonywano 2 razy dziennie (rano i wieczorem, przed przyjęciem dawek) za pomocą urządzenia mini Peak Flow Meter. Każdy z pacjentów wykonywał 3 kolejne pomiary w ciągu 10 minut. Jako wyn k ostateczny uwzględniano najlepszy z 3 pomiarów.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Bailey 2008	Pomiar PEF wykonywano z a pomocą urządzenia P ko-1 Electronic Peak Flow Meter 2 razy dziennie (rano i wieczorem). Każdy z pacjentów wykonywał 3 pomiary, a jako wyn k ostateczny uznawano najlepszy spośród 3 pomiarów.
Nelson 2000	Pomiar porannego PEF odbywał się przed podaniem terapii wziewnej i ok. 8–12 h od podania terapii doustnej. Pomiar wieczornego PEF odbywał się przed podaniem terapii wziewnej i doustnej.
Ringdal 2003	Pomiar PEF odbywał się za pomocą urządzenia mini Wright Peak Flow Meter 2 razy dziennie (rano i wieczorem). Każdy z pacjentów wykonywał 3 pomiary, a jako wyn k ostateczny uznawano najlepszy spośród 3 pomiarów.
ACQ	
PALLADIUM	Kwestionariusz mierzący kontrolę objawów astmy, składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli. Pytanie 6 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – >16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 było oceniana przez badaczy w oparciu o badanie spirometryczne, gdzie 0 oznacza FEV1 >95% w.n., 1 – FEV1 = 90–95% w.n., 2 – FEV1 = 80–89% w.n., 3 – FEV1 = 70–79% w.n., 4 – FEV1 = 60–69% w.n., 5 – FEV1 = 50–59% w.n. i 6 – FEV1 < 50% w.n. Wyn k kwestionariusza był liczony jako średnia ze wszystkich pytań.
QUARTZ	
MCID ACQ	
PALLADIUM	Poprawa wyniku ACQ o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej (spadek o $\geq 0,5$ pkt).
QUARTZ	

Badanie	Definicja
Łagodne zaostrzenia	
PALLADIUM	<p>Wystąpienie jednego z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pogorszenie co najmniej jednego z objawów astmy, takiego jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej. 2. Zwiększone stosowanie terapii ratunkowej. <p>Pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez 2 kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe lub by konieczna była hospitalizacja):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. zmniejszenie FEV1 o >20% względem wartości wyjściowej lub b. zmniejszenie porannego lub wieczornego PEF o \geq20% względem wartości wyjściowych przez 2 z 3 kolejnych dni, lub c. PEF <60% względem wartości wyjściowej.
QUARTZ	Pogorszenie objawów astmy, czynności płuc oraz częstsze stosowanie terapii ratunkowej.
Nelson 2000	Nie zdefiniowano ^a .
Ringdal 2003	Pogorszenie objawów astmy wymagające istotnego klinicznie zwiększenia sa butamolu, zdefiniowane jako >3 dodatkowe zainhalowania w ciągu 24 h względem wartości wyjściowej przez >2 kolejne dni.
Umiarkowane zaostrzenia	
PALLADIUM	<p>Wystąpienie co najmniej dwóch z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Postępujące nasilenie co najmniej jednego z objawów astmy, takiego jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej. Objawy wykraczające poza typowy dla pacjenta zakres codziennej astmy i utrzymujące się przez co najmniej dwa kolejne dni; 2. Zwiększone stosowanie terapii ratunkowej, zdefiniowane jako >50% wzrost zużycia SABA i >8 zainhalowań przez 2 z 3 kolejnych dni w porównaniu do wartości wyjściowych lub nocne przebudzenia wymagające użycia SABA przez co najmniej 2 z 3 kolejnych nocy; 3. Pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez 2 kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe przez dłużej niż 2 dni lub by konieczna była hospitalizacja), tj.: <ol style="list-style-type: none"> a. zmniejszenie FEV1 o >20% względem wartości wyjściowej lub b. zmniejszenie porannego lub wieczornego PEF o \geq20% względem wartości wyjściowych przez 2 z 3 kolejnych dni, lub c. PEF <60% względem wartości wyjściowej.
QUARTZ	Postępujące nasilenie objawów astmy, pogorszenie czynności płuc i częstsze stosowanie terapii ratunkowej.
Nelson 2000	Nie zdefiniowano ^a .
Ringdal 2003	Pogorszenie astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów lub antybiotykoterapii.
Ciężkie zaostrzenia	
PALLADIUM	Pogorszenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej) wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej trzy kolejne dni i/lub konieczność wizyty na ostrym dyżurze (lub miejscowej równoważnej strukturze), hospitalizacji lub zgon z powodu astmy.
QUARTZ	Pogorszenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej) wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej trzy kolejne dni i/lub konieczność nagłej hospitalizacji lub zgon z powodu astmy.
Nelson 2000	Nie zdefiniowano ^a .
Ringdal 2003	Pogorszenie astmy wymagające hospitalizacji.
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	
PALLADIUM	Nie zdefiniowano.
Zaostrzenie powodujące zaprzestanie leczenia	
PALLADIUM	Nie zdefiniowano.
Zainhalowania terapii ratunkowej	
PALLADIUM	Liczba zainhalowań terapii ratunkowej (salbutamol/albuterol) w ciągu ostatnich 12h, zapisywana w dzienniczku pacjenta 2 razy na dobę (rano i wieczorem).
QUARTZ	Liczba zainhalowań terapii ratunkowej (salbutamol/albuterol) zapisywana w dzienniczku pacjenta.
Dni wolne od terapii ratunkowej	
PALLADIUM	Każdy dzień, w którym pacjent nie zainhalował się ani razu terapią ratunkową (salbutamol/albuterol) w czasie dnia i nocy.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.

Badanie	Definicja
Nelson 2000	Nie zdefiniowano.
Dawka ogólnoustrojowych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń	
PALLADIUM	Ogólnoustrojowe kortykosteroidy wdrażano zgodnie z oceną badacza lub lekarza prowadzącego oraz zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Dzienne nasilenie objawów	
PALLADIUM	Nie zdefiniowano.
QUARTZ	
Dni wolne od objawów	
PALLADIUM	Dni wolne od objawów astmy w ciągu dnia, bez nocnych przebudzenia oraz bez objawów o poranku (po przebudzeniu). Ocenę dni wolnych od objawów przeprowadzano w oparciu o uzupełniany 2 razy dziennie o tej samej porze (rano i wieczorem) dzienniczek pacjenta, w ramach którego uwzględniano objawy takie jak duszność, świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej i ich wpływ na życie codzienne.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Dni wolne od objawów w ciągu dnia	
PALLADIUM	Dni, w trakcie których wartość w dzienniczku dotycząca objawów, uzupełniana na koniec danego dnia wynosiła 0/4 pkt w odniesieniu do duszności, świstów wydechowych, kaszlu, ucisk w klatce piersiowej oraz wpływ na życie codzienne i gdzie 0 oznacza brak problemów, a 4 – bardzo poważne problemy.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Poranki wolne od objawów	
PALLADIUM	Dni, po których pacjenci na pytanie „Czy po przebudzeniu miałeś objawy astmy?” odpowiadali „Nie” z wynikiem nasilenia objawów od 0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Noce bez przerywania snu	
PALLADIUM	Noce, po których pacjenci na pytanie „Jak spałeś ostatniej nocy?” odpowiadali „Nie obudziłem się z powodu jakichkolwiek problemów z oddychaniem” z wynikiem nasilenia objawów od 0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy.
QUARTZ	Nie zdefiniowano.
Ciężkie powikłania astmy	
PALLADIUM	Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (<i>independent adjudication committee</i>) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.
AQLQ-S	
PALLADIUM	Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Pacjenci proszeni są o odpowiedź na każde pytanie w 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza całkowicie ograniczoną aktywność/problemy przez cały czas, a 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania.
QUARTZ	

a) W badaniu Nelson 2000 podano wyłącznie definicję zaostrzenia, która brzmiała „konieczność zastosowania terapii innej niż dozwolonej przez protokół badania” i obejmowała doustne lub pozajelitowe kortykosteroidy.

Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badan klinicznych

F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 67.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 68.
Formularz do ekstrakcji charakterystyk

Akronim badania	
Opis badania + cel	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1.	1.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	
II-rzędowy PK:	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek, średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn [%]	
	0
Zaostrzenia [% pacjentów]	1
	>1
ACQ-7, średnia (SD) [pkt]	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [% w.n.]	
FEV1 po podaniu salbutamolu, średnia (SD) [% wzrost]	
Status palacza [% pacjentów]	Obecny
	Były
Wcześniejsza terapia astmy [% pacjentów]	Niska dawka ICS
	Niska dawka ICS/LABA
	Inna niż niska dawka ICS
	Inna niż niska dawka ICS/LABA
Interwencja i komparator	
Schemat badania	
Dawka dobową dostarczana [µg]	
Schemat dawkowania [µg]	
Typ inhalatora	
Kointerwencje	
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Utrata z badania	
Metody implementacji danych utraconych	

Akronim badania
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 69.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Komparator		Porównanie	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	

Tabela 70.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja	Komparator	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	