Fostex NEXThaler® (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, czerwiec 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Chiesi Poland Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

Spis treści

SPIS TREŚCI **2**

WYKAZ SKRÓTÓW I AKRONIMÓW **5**

STRESZCZENIE **7**

1 CEL PRACY **13**

2 ASTMA OSKRZELOWA **15**

2.1 METODYKA 15
2.1.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych *15*
2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia *15*
2.1.3 Strategia ekstrakcji danych *17*
2.1.4 Ocena jakości informacji *17*
2.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) *18*
2.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) *18*
2.2 WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 18
2.2.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych *18*
2.2.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych *23*
2.2.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy *24*
2.2.4 Ocena jakości informacji *30*
2.2.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej *31*
2.3 ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ PIERWOTNYCH 31
2.3.1 Skuteczność leczenia *32*
2.3.2 Profil bezpieczeństwa *67*
2.4 ANALIZA WYNIKÓW EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ 103
2.4.1 Bakakos 2022 ..... *103*
2.5 DYSKUSJA I OGRANICZENIA 104
2.5.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki *104*
2.5.2 Zidentyfikowane ograniczenia *108*
2.5.3 Siła dowodów *110*
2.6 WNIOSKI 112

3 POCHP **114**

3.1 METODYKA 114
3.1.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych *114*
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia *114*
3.1.3 Strategia ekstrakcji danych *117*
3.1.4 Ocena jakości informacji *117*
3.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) *118*
3.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) *118*
3.2 WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 118
3.3 LICZBA DOSTĘPNYCH BADAŃ PIERWOTNYCH, EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 118
3.3.1 Opracowania pierwotne *118*
3.3.2 Badania efektywności praktycznej *120*
3.3.3 Opracowania wtórne *121*
3.4 OPRACOWANIA WTÓRNE ZIDENTYFIKOWANE W TRAKCIE PRZEGLĄDU BAZ DANYCH 123

3.5 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy ... 123
3.6 Ocena jakości informacji ... 126
3.7 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 127
3.8 Analiza wyników badań pierwotnych ... 128
3.8.1 Badanie kontrolowane – Singh 2017 ... 128
3.8.2 Badania jednoramienne ... 133
3.9 Analiza wyników efektywności praktycznej ... 141
3.10 Dyskusja i ograniczenia ... 142
3.10.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki ... 142
3.10.2 Zidentyfikowane ograniczenia ... 145
3.10.3 Wyniki innych analiz ... 146
3.10.4 Siła dowodów ... 147
3.11 Wnioski ... 151

4 POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI BEZPIECZEŃSTWA ... 151

4.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports ... 151
4.1.2 VigiAccess ... 152

ANEKS 1. STRATEGIA PRZESZUKIWANIA BAZ DANYCH ... 154

Identyfikacja opracowań pierwotnych ... 154
Identyfikacja badań efektywności praktycznej ... 159
Identyfikacja opracowań wtórnych ... 161

ANEKS 2. PRACE WŁĄCZONE DO OPRACOWANIA ... 163

Badania pierwotne ... 163
Badania efektywności praktycznej ... 164
Opracowania wtórne ... 164

ANEKS 3. PRACE WYKLUCZONE Z OPRACOWANIA ... 165

Badania pierwotne ... 165
Badania efektywności praktycznej ... 168
Opracowania wtórne ... 168

ANEKS 4. WYNIKI WYSZUKIWANIA REJESTRÓW BADAŃ KLINICZNYCH ... 170

clinicaltrials.gov ... 170
clinicaltrialsregister.eu ... 170

ANEKS 5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA PACJENTÓW W POSZCZEGÓLNYCH PIERWOTNYCH BADANIACH KLINICZNYCH ... 172

ANEKS 6. WYJŚCIOWE DANE DEMOGRAFICZNE W PIERWOTNYCH BADANIACH KLINICZNYCH ... 175

ANEKS 7. PRZYCZYNY NIEUKOŃCZENIA BADANIA ... 178

ANEKS 8. PUNKTY KOŃCOWE UWZGLĘDNIONE W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO OPRACOWANIA ... 181

ANEKS 9. PODSUMOWANIE METODYKI BADAŃ ... 184

ANEKS 10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO ... 186

ROB-2 – badanie RCT ... 186
NICE – badania jednoramienne ... 190

ANEKS 11. FORMULARZE EKSTRAKCJI DANYCH 191

ANEKS 12. INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA SKIEROWANE DO OSÓB WYKONUJĄCYCH ZAWODY MEDYCZNE 192

ANEKS 13. ZESTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 193

SPIS RYSUNKÓW 204

SPIS TABEL 208

BIBLIOGRAFIA 214

Wykaz skrótów i akronimów

ACQ	kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
BAM	mechanizm uruchamiany oddechem (ang. *breath-actuated mechanism*)
BTS	*The British Thoracic Society*
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *european public assessment report*)
$FEF_{25-75\%}$	przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% FVC (ang. *forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC - forced vital capacity*)
FEV_1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*)
FF	fumaran formoterolu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. *The Global Initiative for Asthma*)
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Authorite de Sante
HD	wysoka dawka (ang. *high dose*)
HFA	hydrofluoroalkan
HR	ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*)
IgE	immunoglobulina E
IQWIG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
LABA	długo działające $ß_2$-mimetyki (ang. *long-acting beta$_2$-agonist*)
LD	niska dawka (ang. *low dose*)

LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. *leukotriene receptor antagonist*)
MD	średnia dawka (ang. *medium dose*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*)
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie ogólne (ang. *overall survival*)
p	istotność statystyczna
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
QoL	jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
RTG	rentgenografia, rentgen
SABA	krótko działający β_2-mimetyk wziewny (ang. *short-acting beta$_2$-agonist*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. *systematic review*)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	Utracone lata życia (ang. *years of life lost*)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych, oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania RCT (w przypadku POChP) oraz heterogeniczność pozostałych zidentyfikowanych doniesień, nie było możliwe, aby poddać dane syntezie ilościowej.

Wyniki

Astma oskrzelowa

W wyniku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o materiały dostarczone przez Wnioskodawcę zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 badania RCT (CT-02 i CT-03), a także 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej (Bakakos 2022). Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych.

Tab. 1. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	WMD [95% CI]	p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d				
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	2	419/415	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	1	333/323	-4,46 [-10,45; 1,52]	ns
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d				
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	1	175/170	-0,07 [-0,16; 0,02]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	1	80/80	-1,42 [-18,71; 15,87]	ns

Tab. 2. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
TEAEs łącznie	2	85/423 (20,1)	97/424 (22,9)	0,88 [0,69; 1,12]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	1/172 (0,6)	1/173 (0,6)	1,01 [0,06; 15,95]	ns	0,00003 [-0,02; 0,02]	ns	na
poważne TEAEs	2	3/423 (0,7)	4/424 (0,9)	0,78 [0,19; 3,13]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	2	5/423 (1,2)	5/424 (1,2)	1,00 [0,31; 3,24]	ns	0,00007 [-0,02; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
TEAEs łącznie	1	56/177 (31,6)	62/173 (35,8)	0,88 [0,66; 1,18]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
poważne TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	1	3/177 (1,7)	2/173 (1,2)	1,47 [0,25; 8,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

POChP

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie RCT (Singh 2017) oraz 4 badania obserwacyjne jednoramienne (Chetta 2021, Pisi 2021, Sergio 2011, Virchow 2018). Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych ani badań z zakresu efektywności praktycznej.

Badanie RCT - Singh 2017

Tab. 3. Zmienne ciągłe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 µg			BDP/FF pMDI 200/12 µg			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
HR 4h po podaniu leku	44	69,3	68,5; 70,1	44	69,5	68,7; 70,3	-0,2 (-1,3; 0,9)	b.d.
SBP AUC po 12h od podania leku	47	121,2	120,0; 122,5	45	120,9	119,5; 122,2	0,4 (-1,4; 2,2)	b.d.
DBP AUC po 12h od podania leku	47	68,8	67,8; 69,8	45	68,6	67,5; 69,6	0,2 (-1,2; 1,6)	b.d.
Poziom potasu (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	16,0	15,6; 16,4	45	16,2	15,8; 16,6	98,9 (95,6; 102,3)	b.d.
Poziom glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	375	363; 388	45	377	364; 390	99,6 (95,1; 104,3)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 4. Inne punkty końcowe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 400/24 µg			
	N	Średnia	SD	95% CI
Śródpłucne odkładanie się BDP/FF	9	54	4,9	48,5; 64,2
Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P)	9	1,57	0,29	1,29; 2,03
Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T)	9	1,29	0,13	1,16; 1,48

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 5. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 n/N (%)	BDP/FF pMDI 200/12 n/N (%)
TEAE ogółem	6/47 (12,8)	8/45 (17,8)
Najczęściej występujące TEAE		
Ból głowy	1/47 (2,1)	2/45 (4,4)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Palpitacje	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Poważne TEAE	1 (2,1)	0/45 (0,0)
Poważne TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Ciężkie TEAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (2,1)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do zgonu	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)

Badania jednoramienne

Chetta 2021

Tab. 6. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego - badanie Chetta 2021.

	Ocena wg GOLD				Łącznie (N=69)
	1 (N=19)	2 (N=20)	3 (N=20)	4 (N=10)	
Przepływ podczas aktywacji BAM, l/min					
Pierwsza inhalacja	42,9±6,4 (28,8-52,1)	40,3±4,2 (33,8-50,9)	41,1±7,0 (18,1-51,4)	44,8±7,5 (29,2-56,2)	41,9±6,3 (18,1-56,2)
Druga inhalacja	43,6±7,4 (32,5-57,1)	40,8±5,6 (26,6-47,4)	43,4±5,2 (34,1-56,5)	41,0±6,9 (30,1-48,6)	42,4±6,2 (26,6-57,1)
PIF, l/min					
Pierwsza inhalacja	74,1±20,8 (47,7-125,4)	69,1±17,7 (45,3-103,4)	63,5±15,0 (40,5-97,5)	63,5±20,2 (31,5-104,5)	68,0±18,4 (31,5-125,4)
Druga inhalacja	71,9±22,1 (45,1-135,9)	70,5±12,9 (45,4-90,7)	66,4±17,8 (41,3-101,7)	55,3±14,3 (32,0-82,3)	67,6±17,9 (32,0-135,9)
Czas do aktywacji BAM, s					
Pierwsza inhalacja	0,10 (0,06-0,49)	0,14 (0,05-0,49)	0,16 (0,02-0,63)	0,14 (0,07-0,49)	0,13 (0,02-0,63)
Druga inhalacja	0,21 (0,06-0,53)	0,13 (0,05-0,31)	0,16 (0,07-0,72)	0,15 (0,05-0,31)	0,16 (0,05-0,72)

Czas do PIF, s					
Pierwsza inhalacja	0,58 (0,38-1,56)	0,54 (0,36-1,17)	0,54 (0,11-1,46)	0,53 (0,42-0,99)	0,54 (0,11-1,56)
Druga inhalacja	0,56 (0,38-1,70)	0,60 (0,36-1,31)	0,63 (0,11-1,37)	0,45 (0,19-1,05)	0,59 (0,11-1,70)
Łączny czas inhalacji, s					
Pierwsza inhalacja	2,73 (1,86-4,24)	2,38 (0,96-3,34)	2,33 (0,98-4,03)	2,21 (0,77-3,20)	2,51 (0,77-4,24)
Druga inhalacja	2,68 (1,87-4,30)	2,33 (1,18-3,50)	2,40 (1,45-3,78)	2,11 (0,46-3,09)	2,44 (0,46-4,30)
Łączna objętość inhalowanego leku, l					
Pierwsza inhalacja	2,28±0,67 (1,27-4,05)	1,70±0,60 (0,51-2,66)	1,75±0,73 (0,38-3,65)	1,51±0,62 (0,31-2,26)	1,85±0,70 (0,31-4,05)
Druga inhalacja	2,15±0,76 (1,18-4,36)	1,73±0,54 (0,68-2,42)	1,73±0,56 (0,65-2,83)	1,23±0,62 (0,17-1,97)	1,78±0,67 (0,17-4,36)

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (zakres) dla przepływu przy aktywacji BAM, PIF i całkowitej objętości wdechowej oraz mediana (zakres) w przypadku czasu do aktywacji BAM, czasu do PIF i całkowitego czasu inhalacji.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, BAM - mechanizm uruchamiany oddechem (ang. *breath-actuated mechanism*), PIF - szczytowy przepływ wdechowy (ang. *peak inspiratory flow*).

Pisi 2021

Tab. 7. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 - badanie Pisi 2021.

	V1	V2	V3
Liczba pacjentów	43	38	38
CAT (0-40)	13 [11-17]	6 [4-9]*	4 [3-7]*
MRC (0-4)	1 [1, 2]	1 [0-1]*	1 [0-1]*
FEV_1 (% oczekiwanego)	43 ± 8	49 ± 13*	50 ± 12*
FEV_1 (l)	1,21 ± 0,33	1,43 ± 0,43*	1,44 ± 0,43*
RV/TLC (%)	59 ± 7	53 ± 7*	53 ± 7*
R5-20 [kPa/ (l/s)]	0,23 ± 0,09	0,16 ± 0,09*	0,16 ± 0,08*
X5 [kPa/ (l/s)]	-0,34 ± 0,13	-0,25 ± 0,13*	-0,27 ± 0,15*
AX5 [kPa/ l]	3,11 ± 1,6	1,98 ± 1,5*	2,08 ± 1,4

Wartości są wyrażone jako średnia ± SD lub mediana [25-75 percentyl].

* $p<0,05$ vs V1.

Sergio 2011

Tab. 8. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP - badanie Sergio 2011.

	Średnia (l/min)	SD	Zakres
Średnia wartość PIF	97,9	18,8	51-120

PIF - szczytowa wartość przepływu wdechowego (ang. *peak inspiratory flow*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Virchow 2018

Tab. 9. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego - badanie Virchow 2018.

	MMAD[a] (µm)	FPDb (µg)	FPF[b] (% emitowanej dawki)	ED[c] (µg*/kBq**)
BDP, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,05	56,4 ± 3,8	68,1 ± 1,9	73,3 ± 3,8*
Formoterol, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,43 ± 0,05	3,3 ± 0,3	71,2 ± 1,9	4,4 ± 0,2*
BDP, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,50 ± 0,00	66,0 ± 3,8	74,1 ± 1,3	71,7 ± 2,5*
Formoterol, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,06	3,7 ± 0,12	69,6 ± 2,0	4,9 ± 0,3*
BDP + formoterol, partia oznakowana (wykrywanie radioaktywności)	1,40 ± 0,10	-	69,4 ± 3,0	943 ± 93**

[a]MMAD: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

[b]FPD i FPF: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); przetestowano trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii dwukrotnie (n = 6).

[c]ED: dla każdej z trzech oznakowanych partii, trzy inhalatory badano raz (n = 9); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

ED - emitowana dawka (ang. *emitted dose*); FPD - dawka drobnych cząstek (ang. *fine particles dose*); FPF - frakcja drobnych cząstek (ang. *fine particles fraction*); HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*); MMAD - mediana masy średnicy aerodynamicznej (ang. *median mass of aerodynamic diameter*).

* oznacza dane wyrażone jako µg; ** reprezentuje dane wyrażone jako kBq.

Tab. 10. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem - badanie Virchow 2018.

	Zdrowi (n=10)	Astma (n=9)	POChP (n=9)
Odkładanie w płucach (% wyemitowanej dawki)	55,2 ± 3,7 (50,5; 62)	56,2 ± 5,8 (45,3; 63,6)	54,9 ± 4,9 (48,5; 64,2)
Odkładanie pozaklatkowe (% wyemitowanej dawki)	43,2 ± 4,2 (35,7; 48,8)	41,8 ± 5,6 (34,5; 53,7)	41,8 ± 4,8 (33,8; 46,9)
Ilość wydychana (% wyemitowanej dawki)	1,63 ± 0,72 (0,80; 3,00)	1,92 ± 1,55 (0,40; 5,80)	3,28 ± 1,56* (1,30; 5,40)
C/P	1,23 ± 0,19 (0,95; 1,54)	2,02 ± 0,59** (1,41; 3,27)	1,57 ± 0,29 (1,29; 2,03)
C/T	1,12 ± 0,11 (0,94; 1,27)	1,47 ± 0,19 (1,25; 1,80)	1,29 ± 0,13 (1,16; 1,48)
P/T	1,18 ± 0,06 (1,11; 1,29)	0,96 ± 0,13 (0,77; 1,11)	1,07 ± 0,07 (0,92; 1,17)
VAR (liczba pikseli)	0,0001 ± 0,0000 (0,0001; 0,0001)	0,0003 ± 0,0002*** (0,0001; 0,0008)	0,00018 ± 0,00007 (0,0001; 0,0003)

Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe (zakres).

VAR - wariancja liczby pikseli; C/P - stosunek osadzania centralnego do obwodowego; C/T - stosunek osadzania centralnego do całkowitego; P/T - stosunek osadzania obwodowego do całkowitego.

* p = 0,0116 w porównaniu z osobami zdrowymi.

** p = 0,0002 w porównaniu z osobami zdrowymi.

*** p = 0,0029 w porównaniu z osobami zdrowymi.

Wnioski

Astma oskrzelowa

Podsumowując przedstawione w niniejszym raporcie wyniki beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa w stosunku do beklometazonu w połączeniu

z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej.

POChP

W kontekście powyższych wyników zastosowanie preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.

Zamieszczony w Tab. 11 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Fostex Nexthaler].

Tab. 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z astmą oskrzelową lub POChP zgodnie z ChPL
Interwencja (I)	Fostex NEXThaler® (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - DPI
Komparator (C)	Fostex® (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - MDI Placebo lub inny komparator na użytek porównania pośredniego
Efekty zdrowotne (O)	**Astma oskrzelowa** Skuteczność: • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1); • szczytowy przepływ wydechowy (PEF); • natężona pojemność życiowa (FVC); • przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%); • ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy; • odsetek dni bez objawów astmy; • odsetek dni z astmą kontrolowaną; • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej; • średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ); • dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol); • odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol); • zaostrzenia astmy; • odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej; • jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów; • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem. **POChP** Skuteczność: • ocena parametrów spirometrycznych, zwłaszcza FEV_1, np.: ○ zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowych; ○ udział pacjentów osiągających predefiniowaną poprawę w zakresie FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowych;

	○ zmiana FEV_1 przed i po podaniu leku; • zmiana pod względem objawów, szczególnie duszności oraz zaostrzeń: ○ wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. *Baseline Dyspnea Index* i *Transition Dyspnea Index*); ○ kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*); ○ test oceniający POChP, CAT (ang. *COPD Assessment Test*); ○ kwestionariusz kliniczny POChP, CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*); ○ skala nasilenia duszności, mMRC (ang. *modified Medical Research Council*); ○ liczba zaostrzeń w czasie obserwacji w badaniu; ○ czas do pierwszego zaostrzenia; • przestrzeganie założeń terapii przez pacjenta np. stopień zużycia leku; • stosowanie leczenia ratunkowego. Bezpieczeństwo: • wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji); • w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu. Jakość życia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Astma oskrzelowa

2.1 Metodyka

2.1.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 27 maja 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *The Cochrane Library* oraz *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) – patrz Aneks 1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji. Ponadto, strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ). Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z odpowiednio zdefiniowanymi kryteriami selekcji.

2.1.2.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego. Do analizy włączano prace, w których analizowaną interwencję porównywano bezpośrednio z komparatorem (badania *head-to-head*).

Populacja (P): zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2-agonisty) [ChPL Fostex NEXThaler®]:

- z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β_2-agonisty, lub
- u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β_2-agonistów.

Interwencja (I): beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w dawkach wskazanych w ChPL.

Komparatory (C): beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w dawkach wskazanych w ChPL.

Punkty końcowe (O): zgodnie z Tab. 11.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

2.1.2.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- specyficzne subpopulacje chorych,
- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *crossover*), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych dawek leków,
- badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,
- badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy kortykosteroidów, LABA lub ich połączeń (dla opracowań wtórnych).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

2.1.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program RevMan wersja 5.4.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.1.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

* http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

2.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p-value oraz wartości NNT.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabeli oraz omówiono w tekście. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja *as treated*).

Do wykonania opracowania użyto arkusza Microsoft Excel 365.

2.2 Wyniki przeglądu systematycznego

2.2.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

2.2.1.1 Opracowania pierwotne

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. W ramach przeglądu opublikowanych doniesień naukowych nie zidentyfikowano prac spełniających predefiniowane kryteria włączenia - wszystkie zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania prace odrzucono na etapie selekcji na podstawie abstraktów i tytułów.

Po konsultacji z Wnioskodawcą uzyskano dostęp do 4 raportów z badań klinicznych.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne (2 raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę + 1 publikacja zidentyfikowana podczas przeglądu systematycznego + 1 publikacja odnaleziona w wyszukiwarkach internetowych) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego ß2-agonisty).

Z analizy wykluczono 2 badania RCT (raporty dostarczone przez Wnioskodawcę), ponieważ były to badania *cross-over* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo (CT-01) oraz właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo (CP-04) pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI.

Ze względu na dostęp do pełnych raportów z randomizowanych badań klinicznych nie poszukiwano doniesień z niższego poziomu wiarygodności.

Diagram wg QUOROM/PRISMA [Moher 1999/Moher 2009], przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących połączenia beklometazonu i formoterolu, przedstawiono na poniższym rysunku.

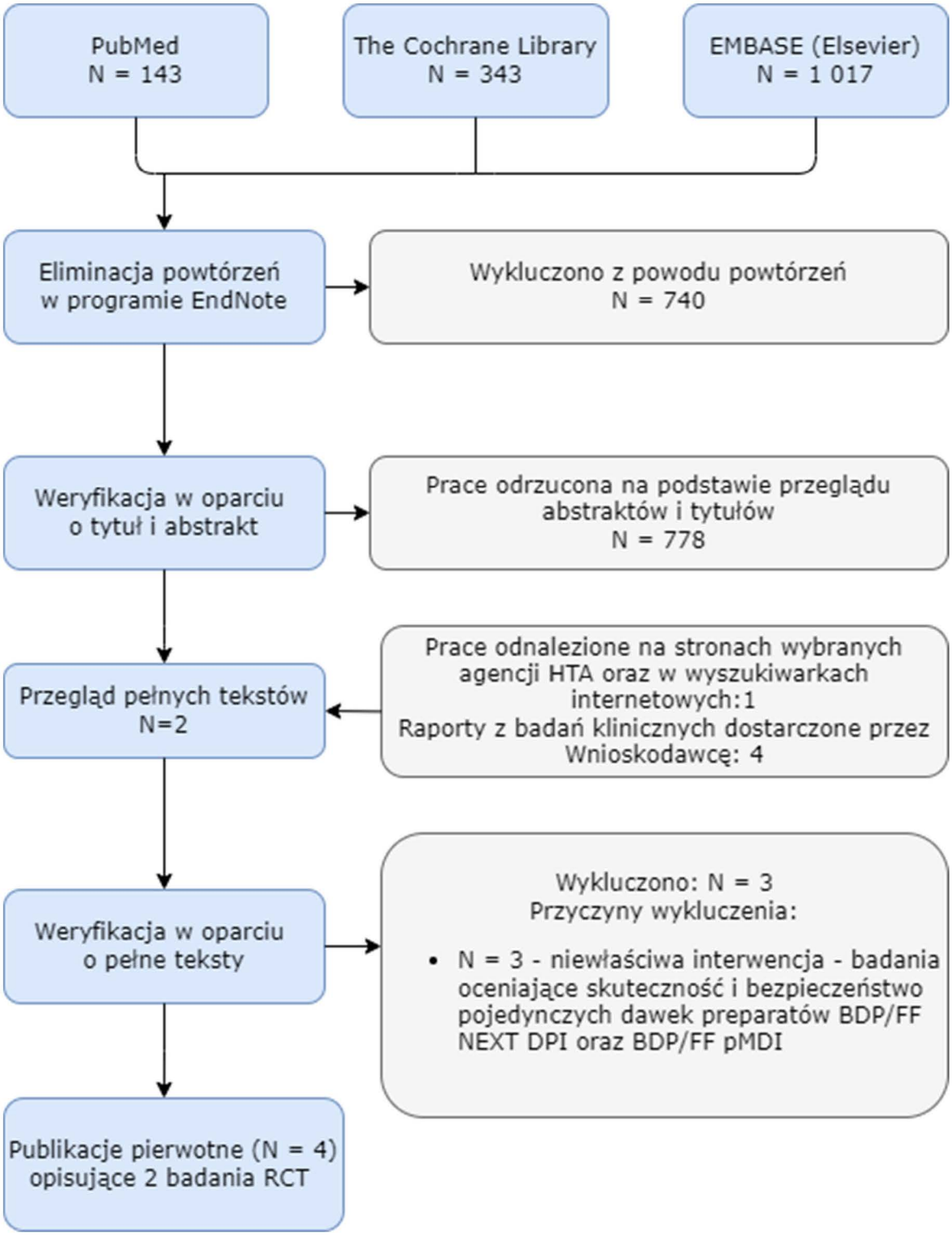
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w Aneksie 2.

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w Aneksie 3.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA.



2.2.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (A.M., W.W.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

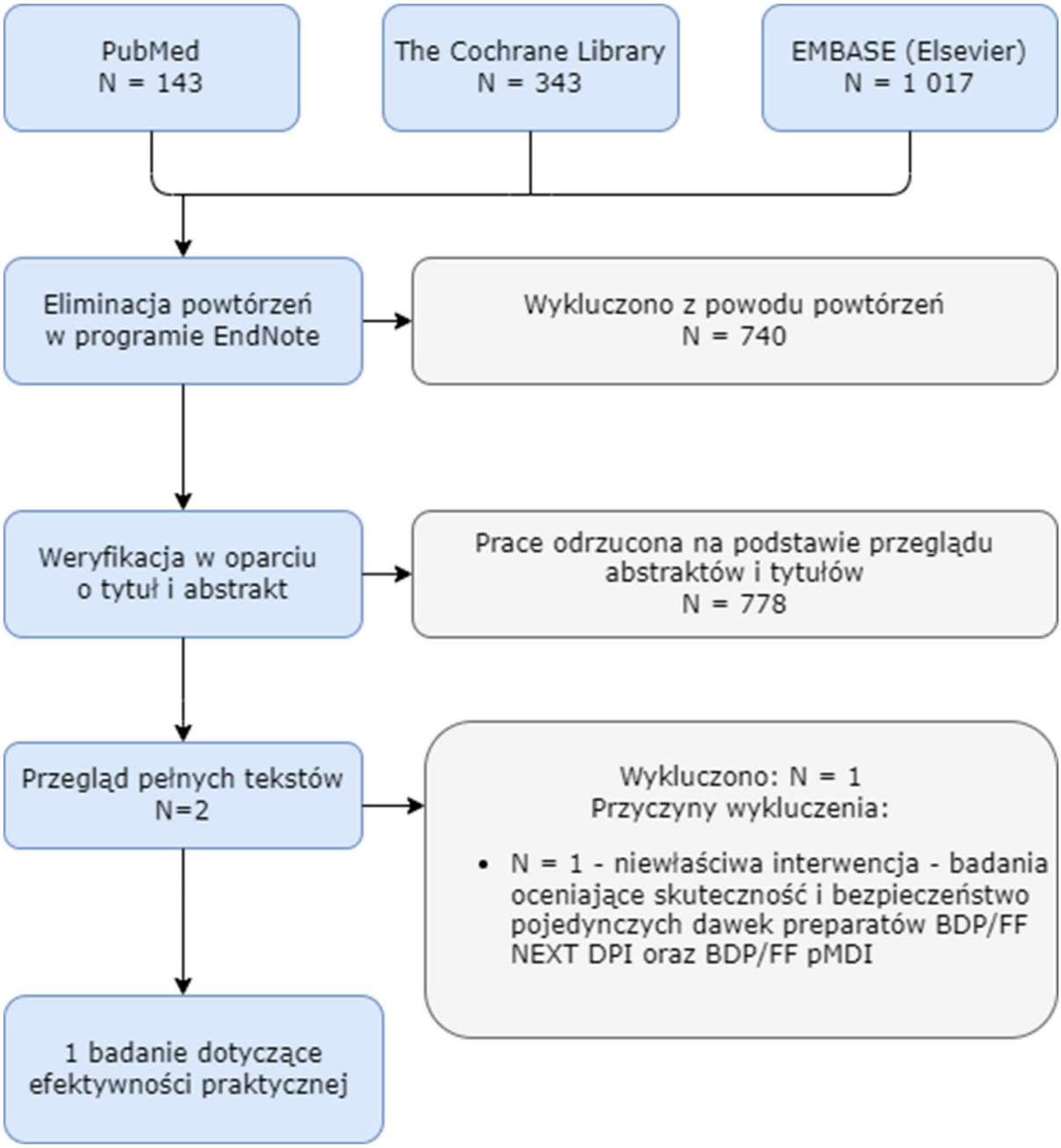
W toku przeszukiwań baz danych 797 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące efektywności praktycznej i oceniające stosowanie beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) —diagram PRISMA.



2.2.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 3.1.2), w toku przeszukiwań baz danych 797 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

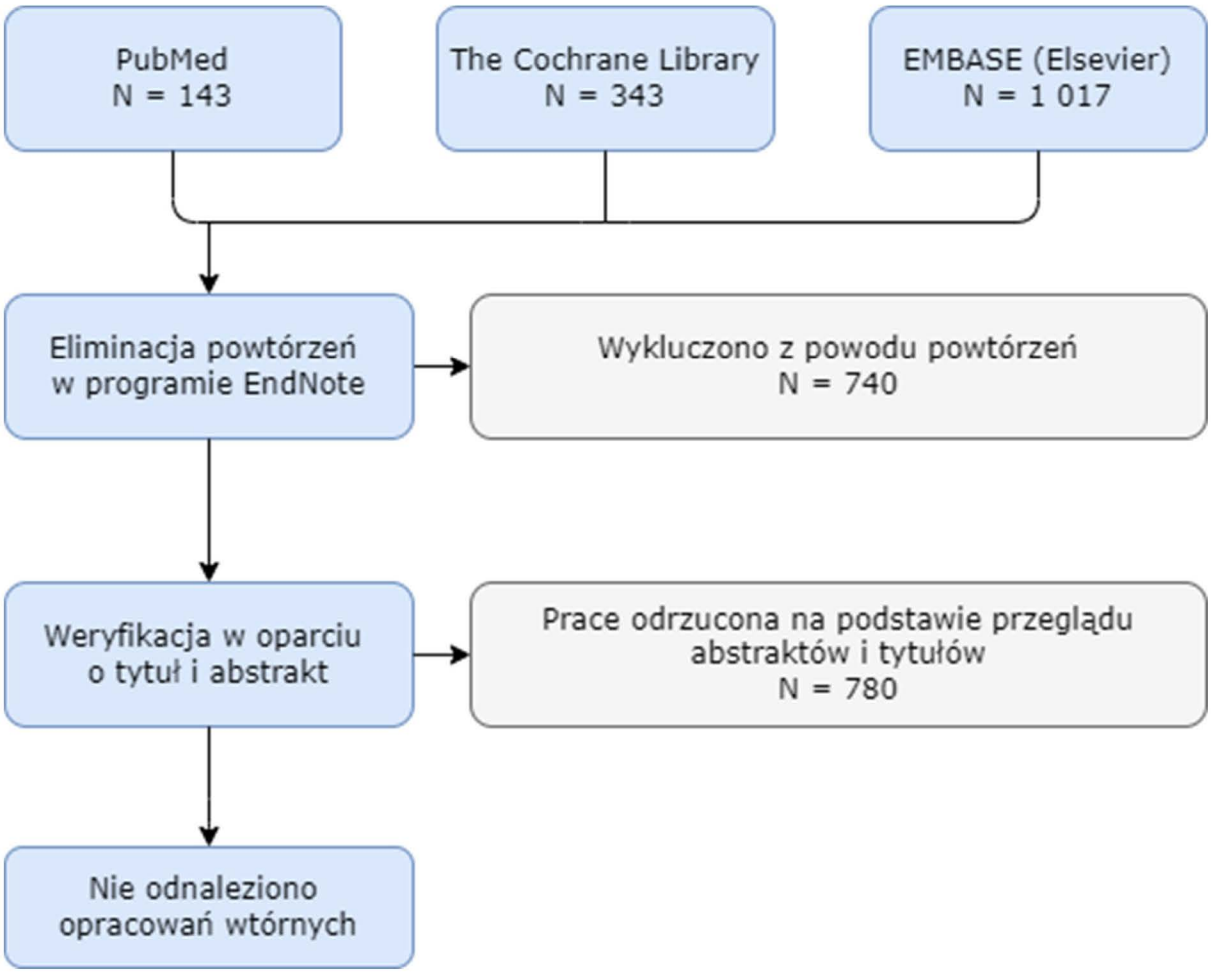
Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej zastosowania preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA.



2.2.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 3.1.2 w Tab. 57. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

2.2.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 12 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: CT-02 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	**Badanie 3 fazy:** Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, kontrolowane badanie kliniczne **Interwencje:** • BDP/FF NEXT DPI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo pMDI, 1 inhal. 2xd, n=173; • BDP/FF pMDI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo NEXT DPI, 1 inhal. 2xd, n=173; • BDP/FF NEXT DPI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo pMDI, 2 inhal. 2xd, n=176; • BDP/FF pMDI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo NEXT DPI, 2 inhal. 2xd, n=174. **Czas leczenia:** 12 tygodni **Hipoteza:** H: *non-inferiority* BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI	**Kryteria włączenia** • pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥ 18 lat (ośrodki w Niemczech, Węgrzech i Rosji) oraz ≥ 12 lat (ośrodki w pozostałych krajach) • rozpoznanie umiarkowanej do ciężkiej astmy objawowej leczonej za pomocą kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania • FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela • udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji w czasie wizyty przesiewowej, zdefiniowana jako zmiana FEV_1 ≥12% i ≥200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI (ATS/ERS 2005) • dowód na częściową kontrolę astmy w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową zgodnie z wytycznymi GINA z 2006 r. • chorzy niestosujący LABA przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania • dawki dobowe uprzednio stosowanych kortykosteroidów wziewnych: < 2000 µg CFC-BDP lub BDP; < 800 µg HFA-BDP; < 1600 µg budesonidu; < 1000 µg flutykazonu; < 2000 µg flunisolidu; < 1200 µg mometazonu; < 1280 µg cyklezonidu • minimalny przepływ wydechowy ≥ 40 l/min według In-Check Oral • osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat* i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania • gotowość do współpracy i szkolenia z umiejętności prawidłowego użycia inhalatorów NEXT DPI i pMDI • wynik ACQ ≥ 1,5 **Kryteria wykluczenia** • kobiety w ciąży i karmiące oraz kobiety zdolne do zajścia w ciążę niestosujące skutecznej antykoncepcji • istotne sezonowe zmiany stopnia nasilenia astmy lub występowanie astmy	• zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia • zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia • zmiana od wartości wyjściowych do końca leczenia oraz przez cały okres leczenia: ○ średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano ○ średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano i wieczorem oraz dobowej zmienności PEF ○ średniej oceny klinicznych objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy ○ odsetka dni bez objawów astmy ○ odsetka dni z astmą kontrolowaną ○ średniego dobowego zużycia leków doraźnych ○ odsetka dni bez leczenia doraźnego ○ odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej • zmiana średniej wartości $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano od

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		jedynie w przypadku ekspozycji na alergen lub uczulacz chemiczny • niemal śmiertelna astma w historii (nawracające ciężkie ataki astmy, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu zaostrzenia astmy) • zaostrzenie astmy lub infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową • rozpoznanie POChP zgodnie z wytycznymi GOLD z 2006 roku • mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, niedobór alfa1-antytrypsyny w historii • rozpoznanie restrykcyjnej choroby płuc • chorzy leczeni doustnie lub pozajelitowo za pomocą kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową (3 miesięcy dla kortykosteroidów o przedłużonym uwalnianiu podawanych pozajelitowo) • nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania B2-agonistów i/lub kortykosteroidów wziewnych lub alergia na którykolwiek ze składników badanych leków • zmiana wielkości dawki, schematu dawkowania, postaci leku lub preparatu kortykosteroidu wziewnego w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową • przyjmowanie badanego leku w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową • niezdolność do przestrzegania procedur badania lub leczenia • wcześniejsze leczenie istotnych medycznie chorób serca, nerek, wątroby, neurologicznych i endokrynologicznych lub nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na obecność choroby, która może zakłócać bezpieczeństwo pacjenta, przestrzeganie zaleceń, wyniki badania w zależności od uznania badacza • aktywny nowotwór lub nowotwór w przeszłości z mniej niż 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby (bez znaczenia czy była to miejscowa wznowa czy przerzuty); dopuszczono chorych z miejscowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (bez przerzutów) • nieprawidłowy odstęp QT wg formuły Buzzeta w czasie wizyty przesiewowej (>450 msek)	wartości wyjściowych do końca leczenia • pole powierzchni pod krzywą zależności FEV_1i FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki) na początku i końcu leczenia • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej zgodnie z GINA 2006 • zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia • umiarkowane/ciężkie zaostrzenia astmy zgodnie z GINA 2006 • zdarzenia niepożądane i niepożądane działania leków • czynności życiowe (m.in. tętno, SBP, DBP) • parametry laboratoryjne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów N= 696* (ITT)	

Akronim badania:
CT-03
Źródło finansowania:
Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.
	Badanie 3 fazy:
	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, potrójnie maskowane, kontrolowane badanie kliniczne
	Interwencje:
	
	Czas obserwacji
	8 tygodni#
	Hipoteza
	H: ***non-inferiority***
	BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI
	H: ***superiority***
	BDP/FF NEXT DPI lepszy niż BDP DPI**
		Kryteria włączenia:
		• kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat
		• rozpoznanie astmy zgodnie z wytycznymi GINA z 2009 r. ≥6 miesięcy przed wizytą przesiewową
		• udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) zdefiniowana jako zmiana FEV_1 ≥12% i ≥200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI (ATS/ERS 2005); test mógł być również przeprowadzony w czasie wizyty przesiewowej
		• FEV_1 > 80% wartości należnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela
		• wynik ACQ < 1,25
		• chorzy leczeni dotychczas za pomocą kortykosteroidów wziewnych w średnich dawkach lub połączeniem kortykosteroidów wziewnych i LABA w niskich dawkach
		• osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat## i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania
		• umiejętność prawidłowego użycia inhalatorów DPI, pMDI oraz elektronicznego pikflometru
		• co najmniej 7 dostępnych pomiarów PEF przed podaniem dawki rano w ciągu ostatnich 14 dni okresu wstępnego
		Kryteria wykluczenia:
		• kobiety w ciąży i karmiące oraz kobiety zdolne do zajścia w ciążę niestosujące skutecznej antykoncepcji
		• istotne sezonowe zmiany stopnia nasilenia astmy lub występowanie astmy jedynie w przypadku ekspozycji na alergen lub uczulacz chemiczny
		• niemal śmiertelna astma w historii (nawracające ciężkie ataki astmy, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu zaostrzenia astmy)
		• rozpoznanie POChP zgodnie z wytycznymi GOLD z 2009 roku
		• hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy w ciągu 1 miesiąca przed
			• zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia
			• zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do kolejnych 2-tyg. okresów leczenia
			• zmiana od wartości wyjściowych do kolejnych 2-tyg. okresów leczenia oraz przez cały okres leczenia:
			  ○ średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem oraz dobowej zmienności PEF
			  ○ średniego dobowego zużycia leków doraźnych
			  ○ odsetka dni bez leczenia doraźnego
			  ○ średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy
			  ○ odsetka dni bez objawów astmy
			  ○ odsetka dni z astmą kontrolowaną
			• zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy ACQ od wartości wyjściowej do końca leczenia
			• zmiana średnich wartości FEV_1 i FVC przed podaniem dawki rano od

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		wizytą przesiewową lub umiarkowane/ciężkie zaostrzenia astmy w czasie okresu wstępnego badania • zakażenie dolnych dróg oddechowych w ciągu 1 miesiąca przed wizytą przesiewową • mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, niedobór alfa1-antytrypsyny w historii • rozpoznanie restrykcyjnej choroby płuc • chorzy leczeni doustnie lub pozajelitowo za pomocą kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową (3 miesięcy dla kortykosteroidów o przedłużonym uwalnianiu podawanych pozajelitowo) • nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ß2-agonistów i/lub kortykosteroidów wziewnych lub alergia na którykolwiek ze składników badanych leków • przyjmowanie badanego leku w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową • wcześniejsze leczenie istotnych medycznie chorób serca, nerek, wątroby, neurologicznych i endokrynologicznych lub nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na obecność choroby, która może zakłócać bezpieczeństwo pacjenta, przestrzeganie zaleceń, wyniki badania w zależności od uznania badacza • aktywny nowotwór lub nowotwór w przeszłości z mniej niż 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby (bez znaczenia czy była to miejscowa wznowa czy przerzuty); dopuszczono chorych z miejscowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (bez przerzutów) **Liczba pacjentów:** N= 755** (ITT)	wartości wyjściowych do każdej wizyty kontrolnej • zdarzenia niepożądane i niepożądane działania leków • czynności życiowe (tętno, SBP, DBP) • umiarkowane/ciężkie zaostrzenia astmy

ACQ - kwestionariusz kontroli astmy (***Asthma Control Questionnaire***); ATS/ERS - ***American Thoracic Society/European Respiratory Society***; BDP - dwupropionian beklometazonu; CFC - chlorofluoroweglowodór; FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. ***forced expiratory volume in one second***); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. ***forced vital capacity***); $FEF_{25-75\%}$ - przepływ w środku natężonego wydechu (ang. ***forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC - forced vital capacity***); GINA - ***Global Initiative for Asthma***; GOLD - ***Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease***; HFA - hydrofluoroalkan; LABA - długodziałający $ß_2$-mimetyk (ang. ***long-acting $ß_2$-agonist***); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. ***peak expiratory flow***); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. ***chronic obstructive pulmonary disease***, COPD); ** 1 pacjent w grupie BDP/FF pMDI 400/24 µg/d nie otrzymał żadnej dawki leku, w związku z czym został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa; u 1 pacjenta w grupie BDP/FF pMDI 400/24 µg/d nie oceniono żadnego z parametrów skuteczności po wizycie początkowej, w związku z czym pacjent został wykluczony z analizy skuteczności; 1 pacjent w grupie BDP/FF NEXT DPI 200/12 µg/d otrzymywał BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d między wizytą 2 a 3 (0-4 tydzień leczenia),

w związku z czym w analizie skuteczności został oceniony zgodnie z zaplanowanym leczeniem (200/12 µg/d), natomiast w analizie bezpieczeństwa - w grupie BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d; 1 pacjent z grupy BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d między wizytą 2 a 3 (0-4 tydzień leczenia) otrzymywał dodatkowo drugi lek aktywny (BDP/FF pMDI 400/24 µg/d) - pacjent został oceniony zgodnie z zaplanowanym leczeniem zarówno w analizie skuteczności, jak i bezpieczeństwa; ** 1 pacjent w grupie BDP/FF pMDI 200/12 µg/d nie spełnił kryteriów włączenia/wykluczenia i został randomizowany przez pomyłkę, w związku z czym nie otrzymał żadnej dawki leku i został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa; # przed rozpoczęciem podawania leku w badaniach zastosowano okres wstępny (ang. ***run-in***) trwający 2 tygodnie (CT-02) lub 4 tygodnie (CT-03), podczas którego chorzy kontynuowali dotychczasową terapię (CT-02) lub przyjmowali BDP/FF pMDI (CT-03); po okresie wstępnym następowała randomizacja i właściwy okres leczenia trwający 12 tygodni (CT-02) lub 8 tygodni (CT-03), po czym obserwację (kontakt telefoniczny) wydłużono o 2 tygodnie (CT-02) lub 1 tydzień (CT-03) po przyjęciu ostatniej dawki leku w celu aktualizacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych; ## paczko-rok - iloczyn liczby wypalonych papierosów dziennie i liczby lat podzielony przez 20.

2.2.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

domena 1 — proces randomizacji;

domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;

domena 3 — brakujące dane wynikowe;

domena 4 — pomiar efektu;

domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono trzy, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- natężoną objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1);
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
- natężoną pojemność życiowa (FVC).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Badania CT-02 oraz CT-03 pod względem wszystkich ocenianych punktów końcowych, oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Randomizacja w badaniu była

przeprowadzona w sposób prawidłowy, badania były podwójnie zaślepione, a ocena punktów końcowych była przeprowadzona właściwie, w populacji ITT.

2.2.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją wnioskowaną, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia astmy oskrzelowej (zgodnie z wytycznymi klinicznymi - patrz APD NEXThaler®). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają także medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

W badaniach, na których oparto analizę punkty końcowe stanowiły:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1);
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
- natężona pojemność życiowa (FVC);
- przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%);
- ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy;
- odsetek dni bez objawów astmy;
- odsetek dni z astmą kontrolowaną;
- odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej;
- średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ);
- dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol);
- odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol);
- zaostrzenia astmy;
- odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej;
- jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu astmy oskrzelowej.

2.3 Analiza wyników badań pierwotnych

Ocenę skuteczności beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego ß2-agonisty) w porównaniu do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

W badaniach CT-02 i CT-03 w analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono co najmniej raz którykolwiek z parametrów skuteczności po wizycie początkowej (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*). Dodatkowo, pierwszorzędowe punkty końcowe oceniono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności włączono 1 196 chorych, z czego 424 chorych przyjmowało BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d, 424 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d, 176 chorych - BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d, 172 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Okres leczenia wynosił 12 tygodni w badaniu CT-02 i 8 tygodni w badaniu CT-03.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych (raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę).

W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV_1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25).

Pomimo wskazanej powyżej heterogeniczności badań, wyniki metaanalizowano, przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu terapeutycznego leków, który jest niezależny od charakterystyki chorych - wykorzystano losowy model danych (ang. *random effect model*).

2.3.1 Skuteczność leczenia

We włączonych do analizy badaniach oceniano zmiany średnich wartości następujących punktów końcowych od wartości wyjściowej do końca leczenia i/lub od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1):
    - średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano,
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
    - średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano;
    - średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem;
    - dobowa zmienność PEF;
- natężona pojemność życiowa (FVC):
    - średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano;
- przepływ w środku natężonego wydechu ($FEF_{25-75\%}$):
    - średnia wartość $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano;
- kontrola astmy:
    - średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia;
    - średnia ocena objawów astmy występujących w nocy;

- odsetek dni bez objawów astmy;
- odsetek dni z astmą kontrolowaną;
- średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ);
- średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol);
- odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol);
- odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej.

Ponadto, oceniono:

- pole powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej);
- pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej);
- odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej;
- odsetek chorych, u których wystąpiły umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia astmy.

W badaniu CT-02 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia, natomiast w badaniu CT-03 - zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

2.3.1.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

2.3.1.1.1 Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia

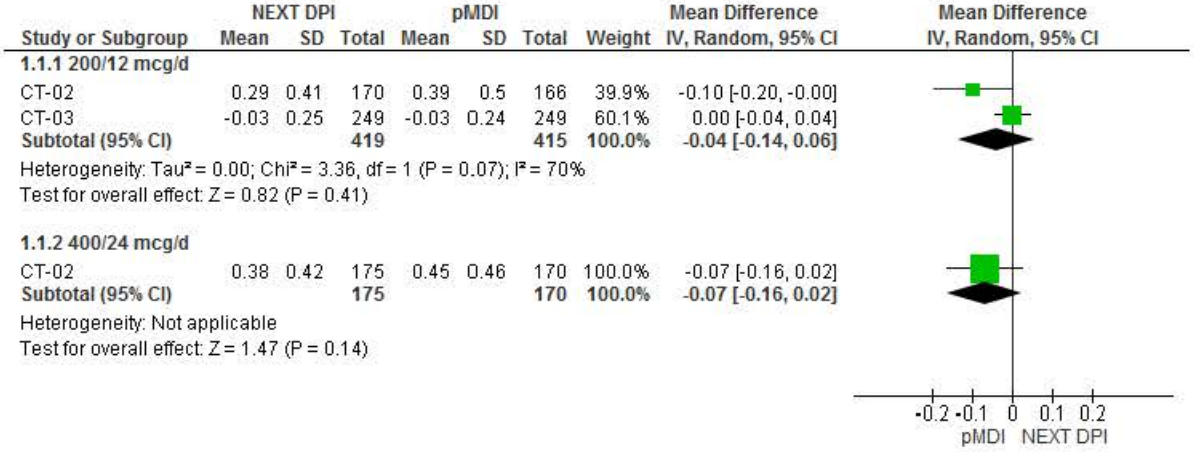
Na podstawie badania CT-02, gdzie zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia była pierwszorzędowym punktem końcowym, potwierdzono hipotezę *non-inferiority*, zgodnie z którą BDP/FF NEXT DPI jest nie gorszy niż BDP/FF pMDI. W badaniu CT-02 wzrost średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do grupy BDP/FF NEXT DPI dla dawki 200/12 µg/d oraz porównywalny dla dawki 400/24 µg/d. Pomimo osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla dawki 200/12 µg/d, nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy *non-inferiority*, gdyż dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy obliczonej na podstawie analizy kowariancji ANCOVA pomiędzy BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI wyniosła ≥-0,20 l (-0,20 l dla dawki 200/12 µg/d oraz -0,17 l dla dawki 400/24 µg/d).

W badaniu CT-03 nastąpiło nieznaczne zmniejszenie średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia, które było porównywalne w obu grupach.

Tab. 13. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,25 (0,03)	-0,11 [-0,20; 0,02]; <0,05	0,29 (0,41)	-0,10 [-0,20; -0,002]; 0,045
	MDI	166	0,36 (0,03)		0,39 (0,50)	
CT-03	DPI	249	-0,02 (0,02)	0,00 [-0,04; 0,05]; >0,05	-0,03 (0,25)	0,00 [-0,04; 0,04]; 1,00
	MDI	249	-0,03 (0,02)		-0,03 (0,24)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,04 [-0,14; 0,06]; 0,41
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,33 (0,03)	-0,08 [-0,17; 0,01]; >0,05	0,38 (0,42)	-0,07 [-0,16; 0,02]; 0,14
	MDI	170	0,41 (0,03)		0,45 (0,46)	

Rys. 4. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



2.3.1.1.2 Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

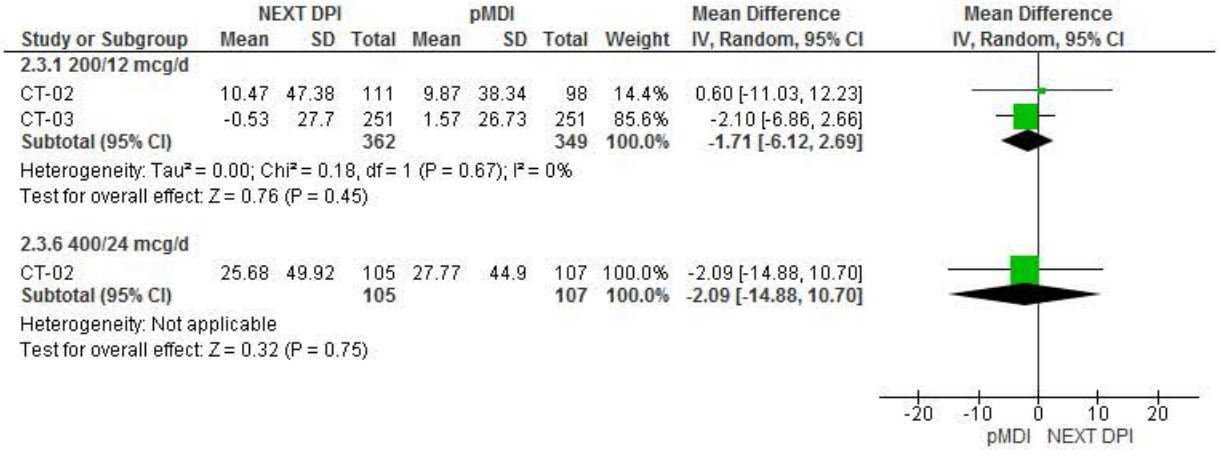
Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. Jedynie w badaniu CT-03 w ramieniu BDP/FF NEXT DPI obserwowano zmniejszenie średniej wartości PEF, w pozostałych ramionach wykazano wzrost średniej wartości PEF.

Na podstawie badania CT-03, gdzie zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia była pierwszorzędowym punktem końcowym, potwierdzono hipotezę *non-inferiority*, zgodnie z którą BDP/FF NEXT DPI jest nie gorszy niż BDP/FF pMDI, gdyż dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy obliczonej na podstawie analizy kowariancji ANCOVA pomiędzy BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI wyniosła ≥-15 l/min (-6,73 l/min) dla dawki 200/12 µg/d.

Tab. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	111	9,37 (4,12)	1,01 [-10,57; 12,58]; 0,86	10,47 (47,38)	0,60 [-11,03; 12,23]; 0,92
	MDI	98	8,36 (4,37)		9,87 (38,34)	
CT-03	DPI	251	2,00 (1,94)	-1,84 [-6,73; 3,05]; >0,05	-0,53 (27,70)	-2,10 [-6,86; 2,66]; 0,39
	MDI	251	3,84 (1,96)		1,57 (26,73)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-1,71 [-6,12; 2,69]; 0,45
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	105	25,19 (4,23)	-2,59 [-14,03; 8,84]; 0,66	25,68 (42,92)	-2,09 [-14,88; 10,70]; 0,75
	MDI	107	27,79 (4,14)		27,77 (44,90)	

Rys. 5. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2 Drugorzędowe punkty końcowe

2.3.1.2.1 Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)

2.3.1.2.1.1 Średnia wartość FEV1 przed podaniem dawki rano

Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Wzrost średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia był istotnie statystycznie większy w badaniu CT-02 w grupie BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d na podstawie analizy kowariancji ANCOVA, czego nie potwierdziły wyniki metaanalizy oraz analiza *post hoc* przeprowadzona w badaniu CT-03 dla analizowanej dawki (brak istotności statystycznej wyników).

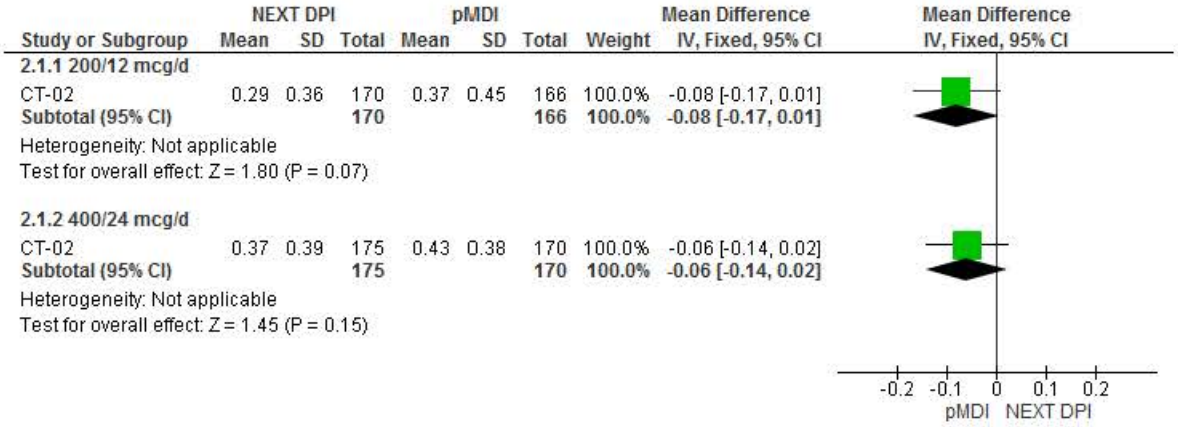
Wzrost średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF pMDI oraz BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d.

Tab. 15. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,25 (0,03)	-0,08 [-0,16; -0,001]; 0,047	0,29 (0,36)	-0,08 [-0,17; 0,01]; 0,07
	MDI	166	0,33 (0,03)		0,37 (0,45)	
CT-03*	DPI	251	-0,02 (0,02)	0,00 [-0,03; 0,04]; 0,94	bd	na
	MDI	251	-0,02 (0,02)		bd	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,32 (0,03)	-0,07 [-0,15; 0,01]; 0,09	0,37 (0,39)	-0,06 [-0,14; 0,02]; 0,15
	MDI	170	0,39 (0,03)		0,43 (0,38)	

* analiza *post hoc*.

Rys. 6. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.1.2 Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu

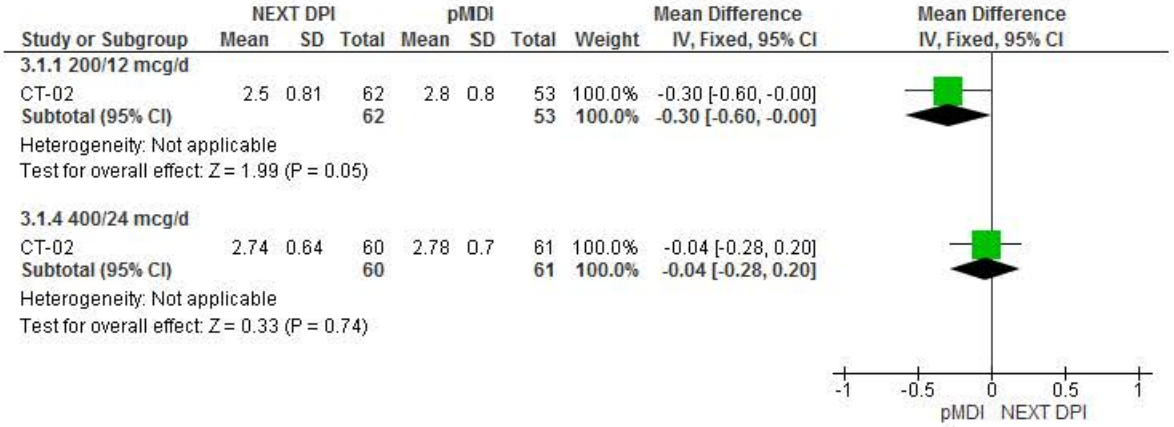
Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) było porównywalne na podstawie analizy kowariancji ANCOVA oraz istotnie statystycznie mniejsze na podstawie wyników metaanalizy w grupie BDP/FF NEXT DPI w porównaniu do BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

Tab. 16. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1

h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej).

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	62	2,65 (0,03)	-0,05 [-0,14; 0,03]; 0,21	2,50 (0,81)	-0,30 [-0,60; -0,005]; 0,046
	MDI	53	2,71 (0,04)		2,80 (0,80)	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	60	2,65 (0,03)	-0,02 [-0,11; 0,06]; 0,57	2,74 (0,64)	-0,04 [-0,28; 0,20]; 0,74
	MDI	61	2,67 (0,03)		2,78 (0,70)	

Rys. 7. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) (WMD).



2.3.1.2.2 Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

2.3.1.2.2.1 Średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano

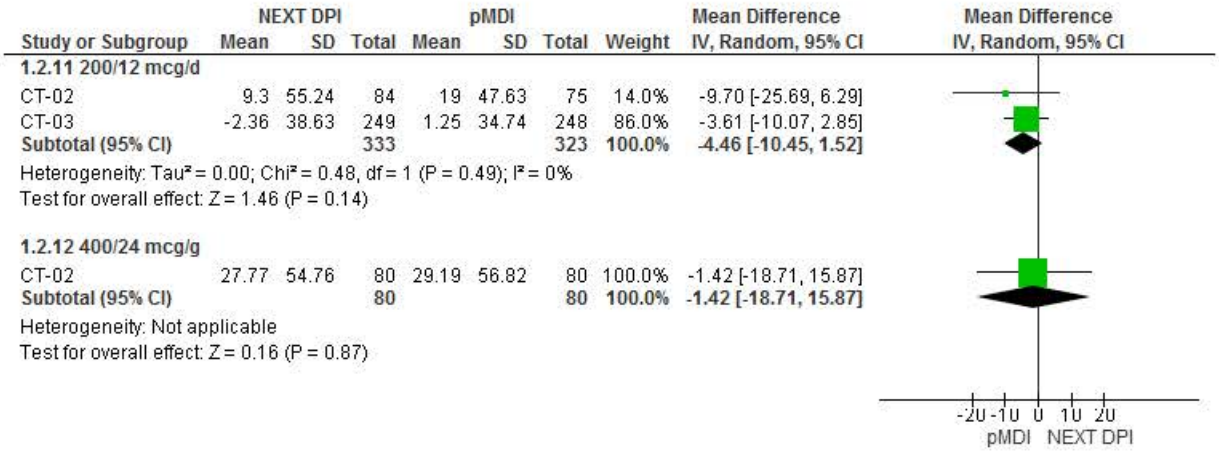
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. Jedynie w badaniu CT-03 w ramieniu BDP/FF NEXT DPI obserwowano zmniejszenie średniej wartości PEF, w pozostałych ramionach wykazano wzrost średniej wartości PEF.

Tab. 17. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	84	6,79 (5,82)	-8,62 [-24,98; 7,74]; 0,30	9,30 (55,24)	-9,70 [-25,69; 6,29]; 0,23
	MDI	75	15,41 (6,19)		19,00 (47,63)	
CT-03	DPI	249	-0,49 (2,45)	-3,64 [-10,14; 2,87]; 0,27	-2,36 (38,63)	-3,61 [-10,07; 2,85]; 0,27
	MDI	248	3,15 (2,46)		1,25 (34,74)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-4,46 [-10,45; 1,52]; 0,14
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	80	27,11 (5,95)	-2,03 [-18,27; 14,20]; 0,81	27,77 (54,76)	-1,42 [-18,71; 15,87]; 0,87
	MDI	80	29,14 (5,91)		29,19 (56,82)	

Rys. 8. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



2.3.1.2.2.2 Średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem

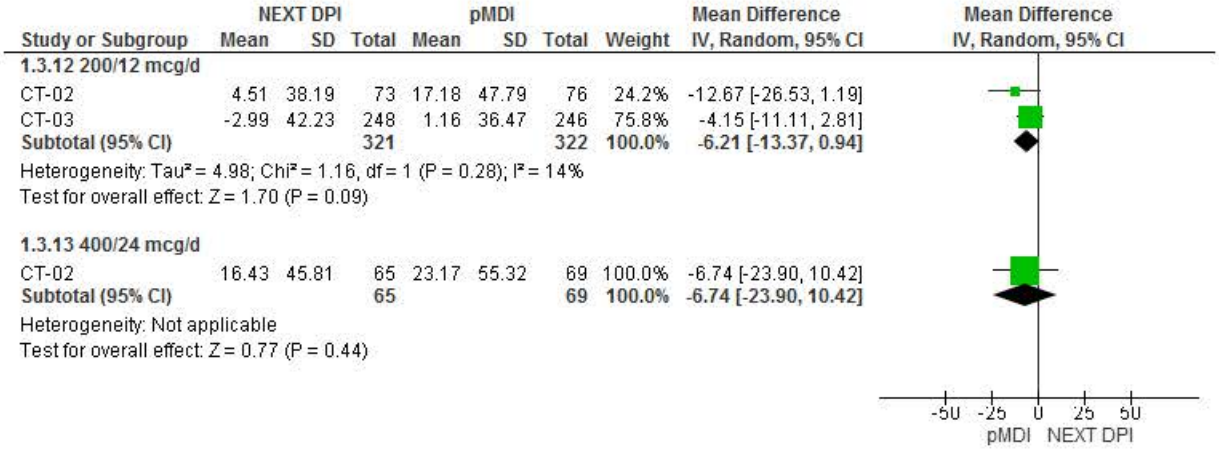
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. Jedynie w badaniu CT-03 w ramieniu BDP/FF NEXT DPI obserwowano zmniejszenie średniej wartości PEF, w pozostałych ramionach wykazano wzrost średniej wartości PEF.

Tab. 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	73	1,78 (5,54)	-13,43 [-28,29; 1,43]; 0,08	4,51 (38,19)	-12,67 [-26,53; 1,19]; 0,07
	MDI	76	15,21 (5,43)		17,18 (47,79)	
CT-03	DPI	248	-1,03 (2,58)	-3,67 [-10,53; 3,20]; 0,30	-2,99 (42,23)	-4,15 [-11,11; 2,81]; 0,24
	MDI	246	2,64 (2,60)		1,16 (36,47)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-6,21 [-13,37; 0,94]; 0,09
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	65	17,78 (5,83)	-5,58 [-21,26; 10,09]; 0,48	16,43 (45,81)	-6,74 [-23,90; 10,42]; 0,44
	MDI	69	23,36 (5,60)		23,17 (55,32)	

Rys. 9. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



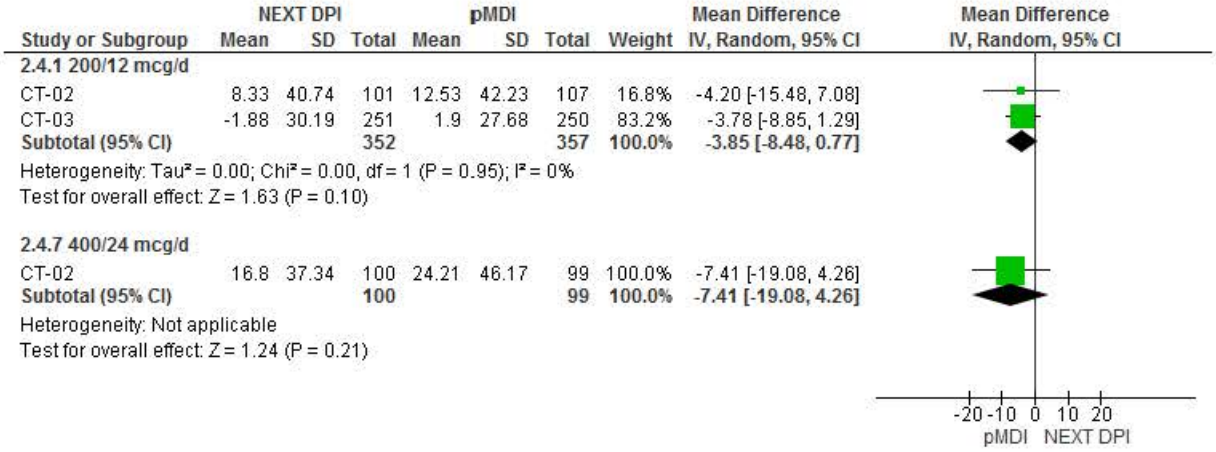
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. Jedynie w badaniu CT-03 w ramieniu BDP/FF NEXT DPI obserwowano zmniejszenie średniej wartości PEF, w pozostałych ramionach wykazano wzrost średniej wartości PEF.

Tab. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	101	5,44 (4,17)	-4,92 [-16,00; 6,16]; 0,38	8,33 (40,74)	-4,20 [-15,48; 7,08]; 0,47
	MDI	107	10,36 (4,04)		12,53 (42,23)	
CT-03	DPI	251	0,73 (2,04)	-3,56 [-8,71; 1,60]; 0,18	-1,88 (30,19)	-3,78 [-8,85; 1,29]; 0,14
	MDI	250	4,29 (2,07)		1,90 (27,68)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						**-3,85 [-8,48; 0,77]; 0,10**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	100	16,12 (4,14)	-7,87 [-19,16; 3,42]; 0,17	16,80 (37,34)	-7,41 [-19,08; 4,26]; 0,21
	MDI	99	23,99 (4,16)		24,21 (46,17)	

Rys. 10. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.2.3 Dobowa zmienność PEF

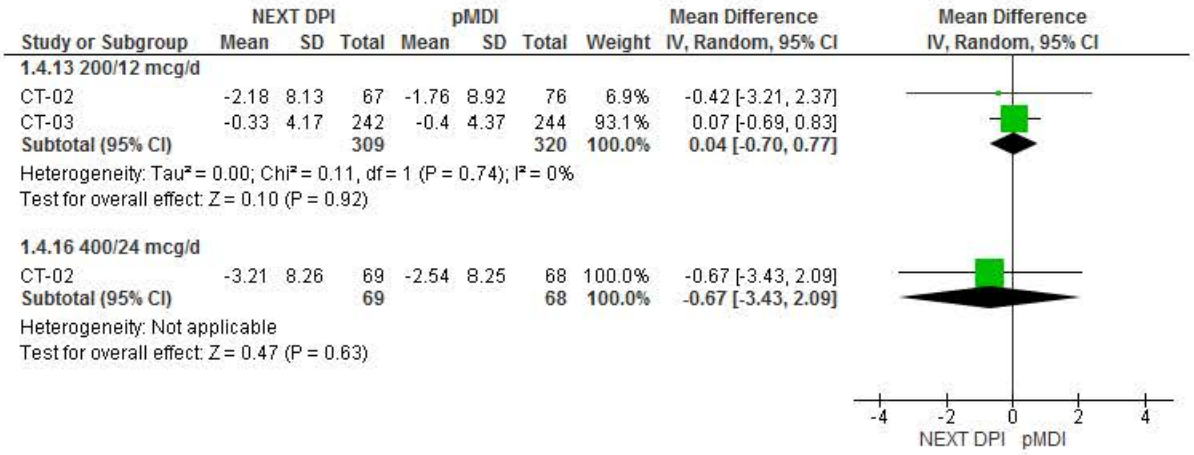
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Dobowa zmienność PEF uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej do końca leczenia w stopniu porównywalnym w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	67	-1,90 (0,69)	-0,64 [-2,47; 1,18]; 0,49	-2,18 (8,13)	-0,42 [-3,21; 2,37]; 0,77
	MDI	76	-1,25 (0,65)		-1,76 (8,92)	
CT-03	DPI	242	-0,34 (0,27)	0,01 [-0,69; 0,70]; 0,98	-0,33 (4,17)	0,07 [-0,69; 0,83]; 0,86
	MDI	244	-0,34 (0,26)		-0,40 (4,37)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						**0,04 [-0,70; 0,77]; 0,92**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	69	-3,73 (0,68)	-1,60 [-3,46; 0,27]; 0,09	-3,21 (8,26)	-0,67 [-3,43; 2,09]; 0,63
	MDI	68	-2,13 (0,68)		-2,54 (8,25)	

Rys. 11. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



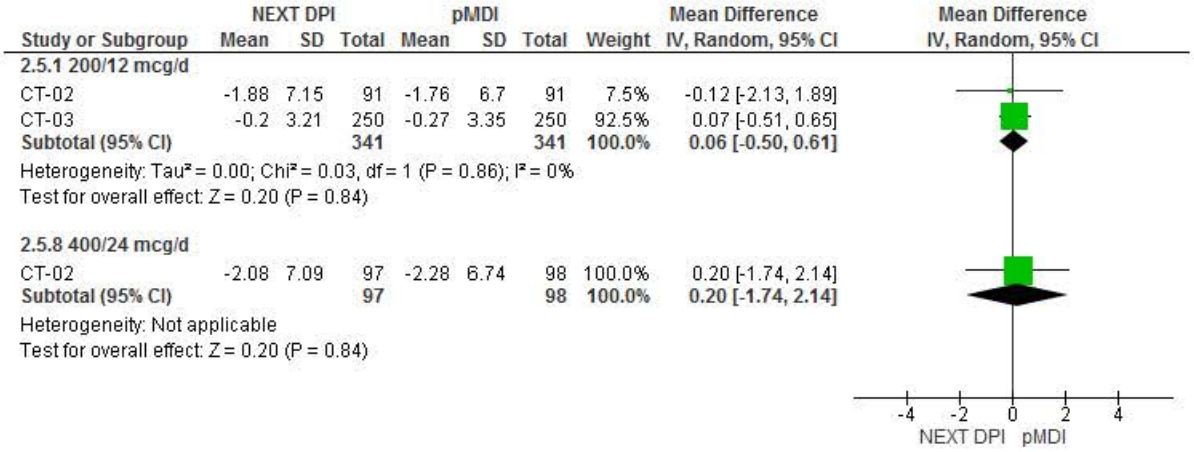
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Dobowa zmienność PEF uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia w stopniu porównywalnym w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	91	-1,57 (0,45)	-0,37 [-1,60; 0,87]; 0,56	-1,88 (7,15)	-0,12 [-2,13; 1,89]; 0,91
	MDI	91	-1,20 (0,45)		-1,76 (6,70)	
CT-03	DPI	250	-0,29 (0,20)	-0,05 [-0,56; 0,45]; 0,83	-0,20 (3,21)	0,07 [-0,51; 0,65]; 0,81
	MDI	250	-0,24 (0,20)		-0,27 (3,35)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,06 [-0,50; 0,61]; 0,84
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	97	-2,45 (0,44)	0,02 [-1,18; 1,20]; 0,98	-2,08 (7,09)	0,20 [-1,74; 2,14]; 0,84
	MDI	98	-2,47 (0,43)		-2,28 (6,74)	

Rys. 12. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.3 Natężona pojemność życiowa (FVC)

2.3.1.2.3.1 Średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano

Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

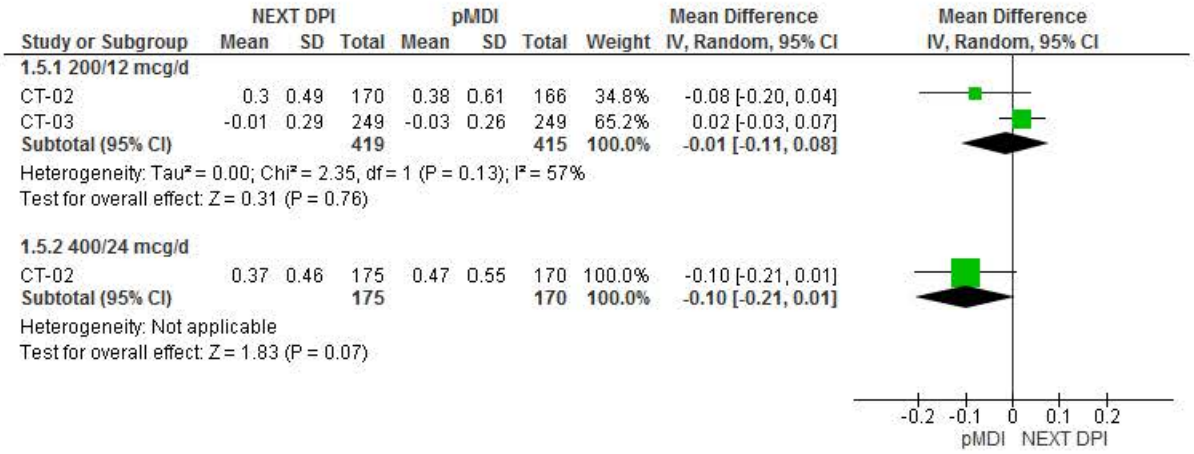
Wzrost średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d w badaniu CT-02.

W badaniu CT-03 zaobserwowano nieznaczny spadek średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia, który był porównywalny w obu grupach.

Tab. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,26 (0,04)	-0,09 [-0,20; 0,02]; 0,13	0,30 (0,49)	-0,08 [-0,20; 0,04]; 0,19
	MDI	166	0,35 (0,04)		0,38 (0,61)	
CT-03	DPI	249	-0,00 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,07]; 0,43	-0,01 (0,29)	0,02 [-0,03; 0,07]; 0,42
	MDI	249	-0,02 (0,02)		-0,03 (0,26)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,01 [-0,11; 0,08]; **0,76**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,34 (0,04)	-0,10 [-0,21; 0,01]; 0,08	0,37 (0,46)	-0,10 [-0,21; 0,01]; 0,07
	MDI	170	0,44 (0,04)		0,47 (0,55)	

Rys. 13. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d.

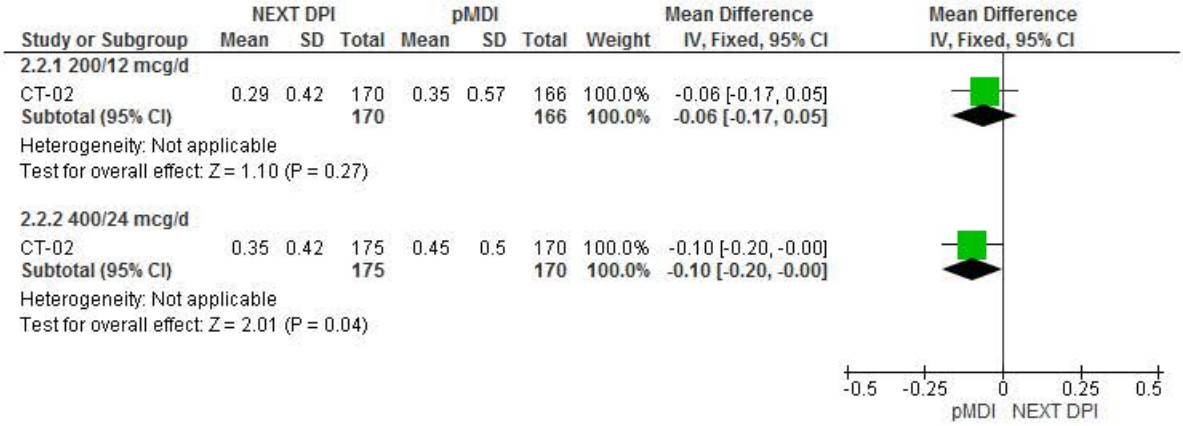
Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia była porównywalna na podstawie wyników analizy kowariancji ANCOVA oraz istotnie statystycznie większa w oparciu o wyniki metaanalizy w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d.

Tab. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,24 (0,04)	-0,07 [-0,17; 0,03]; 0,18	0,29 (0,42)	-0,06 [-0,17; 0,05]; 0,27
	MDI	166	0,31 (0,04)		0,35 (0,57)	
CT-03**	DPI	251	-0,01 (0,02)	0,01 [-0,04; 0,05]; 0,82	bd	na
	MDI	251	-0,01 (0,02)		bd	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,32 (0,04)	-0,09 [-0,19; 0,01]; 0,08	0,35 (0,42)	-0,10 [-0,20; -0,002]; 0,04
	MDI	170	0,41 (0,04)		0,45 (0,50)	

* brak szczegółowych danych; ** analiza *post hoc*.

Rys. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



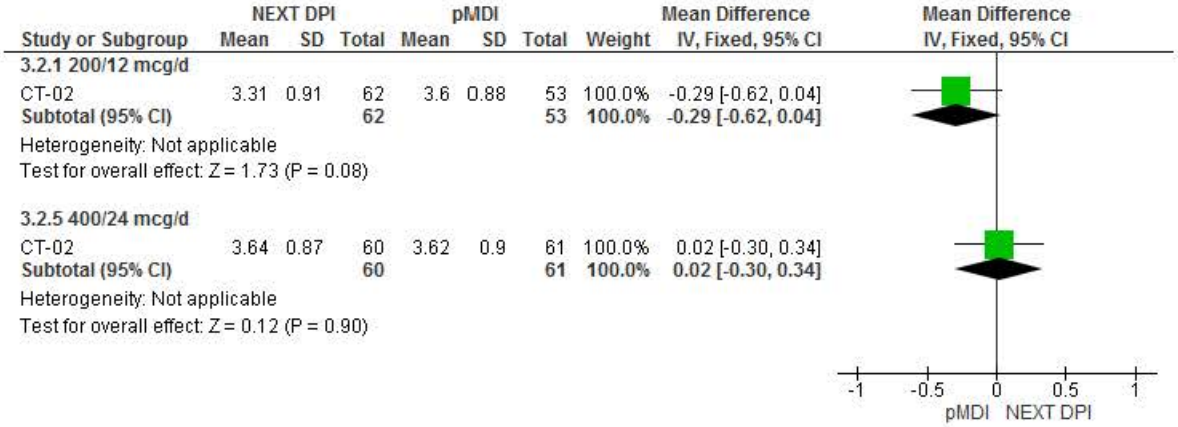
2.3.1.2.3.2 Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu

Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej).

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	62	3,50 (0,04)	-0,02 [-0,12; 0,08]; 0,65	3,31 (0,91)	-0,29 [-0,62; 0,04]; 0,08
	MDI	53	3,53 (0,04)		3,60 (0,88)	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	60	3,50 (0,04)	-0,01 [-0,11; 0,09]; 0,84	3,64 (0,87)	0,02 [-0,30; 0,34]; 0,90
	MDI	61	3,51 (0,04)		3,62 (0,90)	

Rys. 15. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) (WMD).



2.3.1.2.4 Przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%)

2.3.1.2.4.1 Średnia wartość FEF25-75% przed podaniem dawki rano

Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

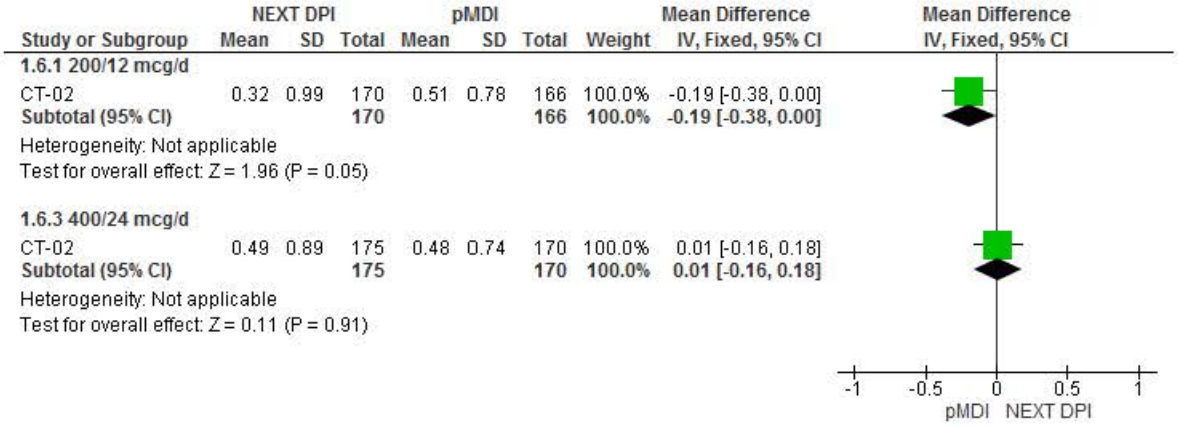
Zgodnie z analizą kowariancji ANCOVA, w grupie BDP/FF pMDI 200/12 µg/d nastąpił istotnie statystycznie większy wzrost średniej wartości $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia, czego nie potwierdziły wyniki metaanalizy.

Dla preparatów w dawce 400/24 µg/d wzrost średniej wartości $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia był porównywalny.

Tab. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF25¬¬-75% przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,26 (0,07)	-0,19 [-0,37; -0,01]; 0,04	0,32 (0,99)	-0,19 [-0,38; 0,0003]; 0,0504
	MDI	166	0,44 (0,07)		0,51 (0,78)	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,43 (0,07)	0,01 [-0,17; 0,19]; 0,88	0,49 (0,89)	0,01 [-0,16; 0,18]; 0,91
	MDI	170	0,42 (0,07)		0,48 (0,74)	

Rys. 16. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF25¬¬-75% przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



2.3.1.2.5 Kontrola astmy

2.3.1.2.5.1 Średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia

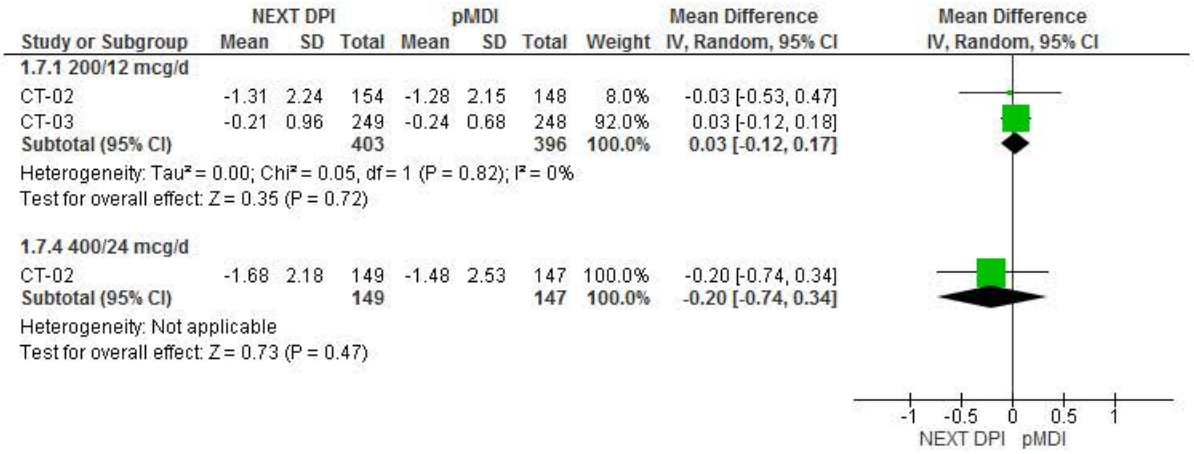
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmniejszenie średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	154	-1,31 (0,16)	-0,10 [-0,54; 0,34]; 0,67	-1,31 (2,24)	-0,03 [-0,53; 0,47]; 0,91
	MDI	148	-1,21 (0,16)		-1,28 (2,15)	
CT-03	DPI	249	-0,21 (0,05)	0,07 [-0,07; 0,21]; 0,35	-0,21 (0,96)	0,03 [-0,12; 0,18]; 0,69
	MDI	248	-0,27 (0,05)		-0,24 (0,68)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,03 [-0,12; 0,17]; 0,72
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	149	-1,62 (0,16)	-0,23 [-0,67; 0,22]; 0,31	-1,68 (2,18)	-0,20 [-0,74; 0,34]; 0,47
	MDI	147	-1,39 (0,16)		-1,48 (2,53)	

Rys. 17. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



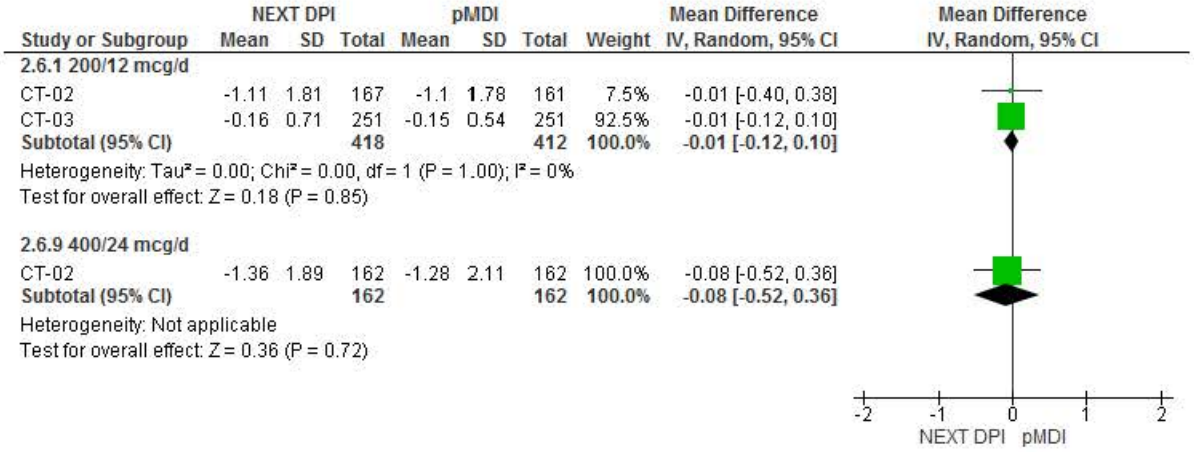
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Zmniejszenie średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	167	-1,05 (0,13)	-0,05 [-0,39; 0,29]; 0,77	-1,11 (1,81)	-0,01 [-0,40; 0,38]; 0,96
	MDI	161	-1,00 (0,13)		-1,10 (1,78)	
CT-03	DPI	251	-0,17 (0,04)	0,02 [-0,09; 0,13]; 0,69	-0,16 (0,71)	-0,01 [-0,12; 0,10]; 0,86
	MDI	251	-0,19 (0,04)		-0,15 (0,54)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,01 [-0,12; 0,10]; 0,85
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	162	-1,32 (0,13)	-0,14 [-0,49; 0,20]; 0,41	-1,36 (1,89)	-0,08 [-0,52; 0,36]; 0,72
	MDI	162	-1,17 (0,13)		-1,28 (2,11)	

Rys. 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.2 Średnia ocena objawów astmy występujących w nocy

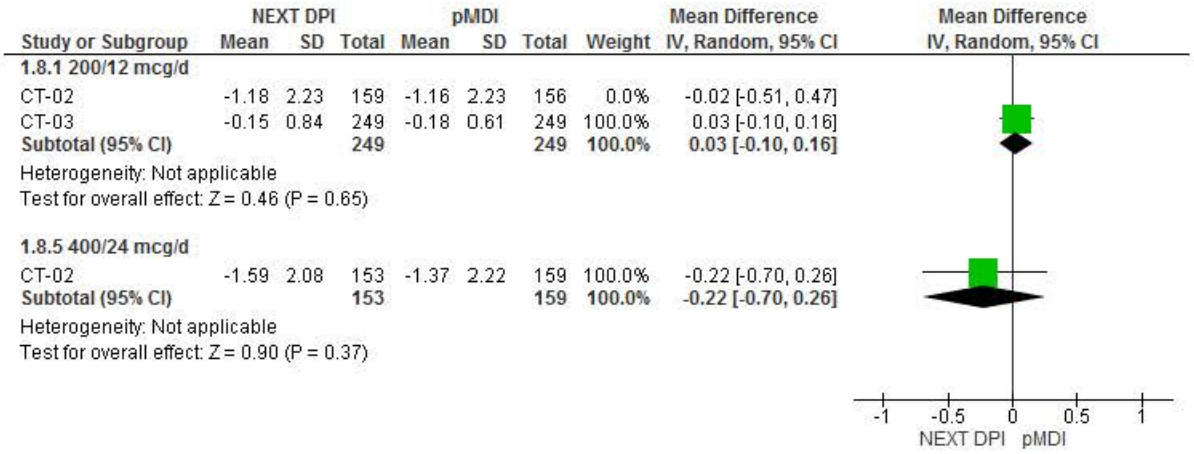
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmniejszenie średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	159	-1,14 (0,15)	-0,10 [-0,52; 0,31]; 0,63	-1,18 (2,23)	-0,02 [-0,51; 0,47]; 0,94
	MDI	156	-1,04 (0,15)		-1,16 (2,23)	
CT-03	DPI	249	-0,16 (0,05)	0,06 [-0,06; 0,18]; 0,34	-0,15 (0,84)	0,03 [-0,10; 0,16]; 0,65
	MDI	249	-0,22 (0,05)		-0,18 (0,61)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,03 [-0,10; 0,15]; 0,67
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	153	-1,51 (0,16)	-0,25 [-0,67; 0,17]; 0,24	-1,59 (2,08)	-0,22 [-0,70; 0,26]; 0,37
	MDI	159	-1,26 (0,15)		-1,37 (2,22)	

Rys. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



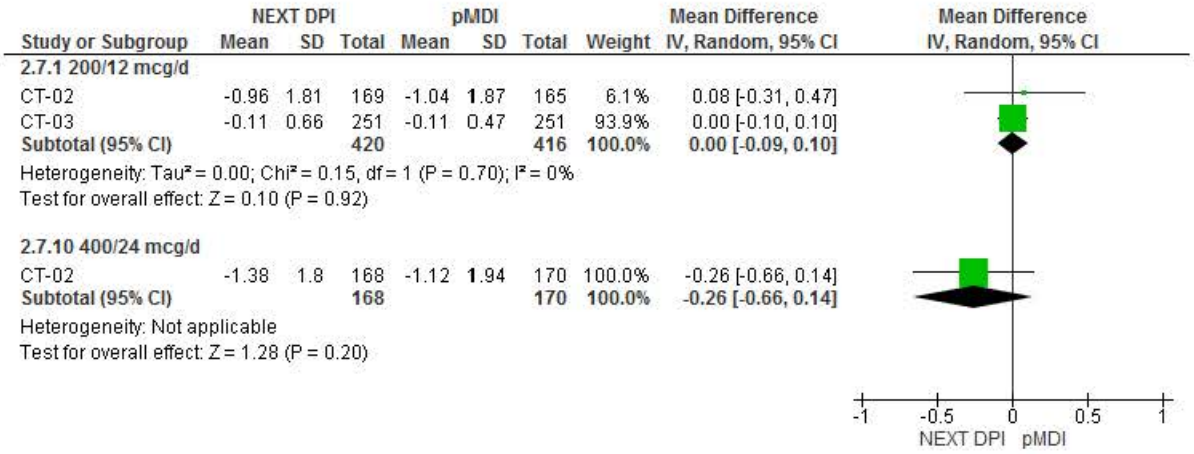
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Zmniejszenie średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	169	-0,94 (0,12)	-0,01 [-0,34 ; 0,33]; 0,96	-0,96 (1,81)	0,08 [-0,31; 0,47]; 0,69
	MDI	165	-0,94 (0,12)		-1,04 (1,87)	
CT-03	DPI	251	-0,13 (0,04)	0,02 [-0,08; 0,12]; 0,67	-0,11 (0,66)	0,00 [-0,10; 0,10]; 1,00
	MDI	251	-0,15 (0,04)		-0,11 (0,47)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,00 [-0,09; 0,10]; 0,92
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	168	-1,29 (0,12)	-0,28 [-0,61; 0,05]; 0,10	-1,38 (1,80)	-0,26 [-0,66; 0,14]; 0,20
	MDI	170	-1,01 (0,12)		-1,12 (1,94)	

Rys. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.3 Odsetek dni bez objawów astmy

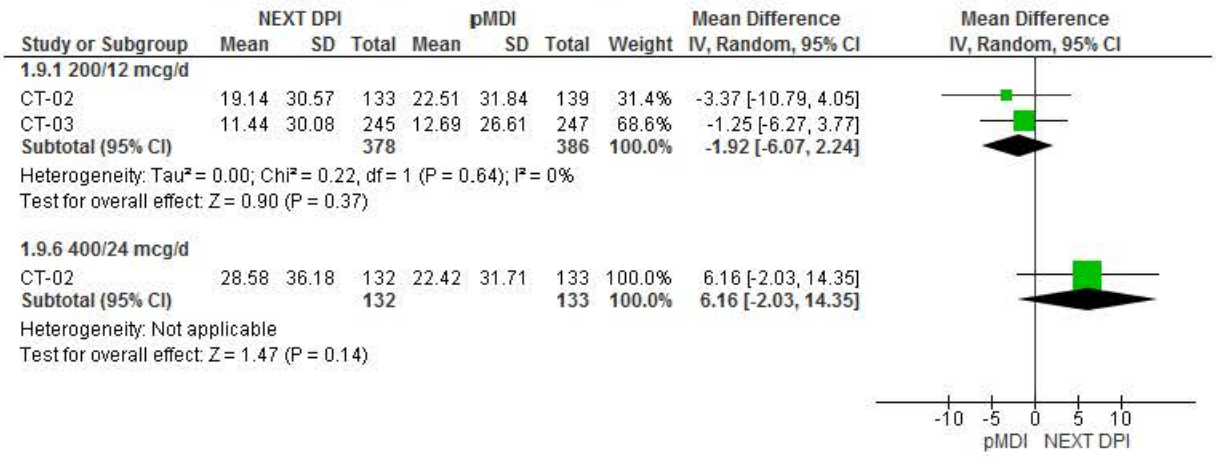
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Wzrost odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	133	18,49 (2,74)	-2,72 [-10,08; 4,64]; 0,47	19,14 (30,57)	-3,37 [-10,79; 4,05]; 0,37
	MDI	139	21,21 (2,68)		22,51 (31,84)	
CT-03	DPI	245	11,6 (1,84)	-2,2 [-7,2; 2,8]; 0,39	11,44 (30,08)	-1,25 [-6,27; 3,77]; 0,63
	MDI	247	13,7 (1,89)		12,69 (26,61)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-1,92 [-6,07; 2,24]; 0,92
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	132	26,96 (2,74)	5,44 [-2,00; 12,87]; 0,15	28,58 (36,18)	6,16 [-2,03; 14,35]; 0,14
	MDI	133	21,53 (2,73)		22,42 (31,71)	

Rys. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



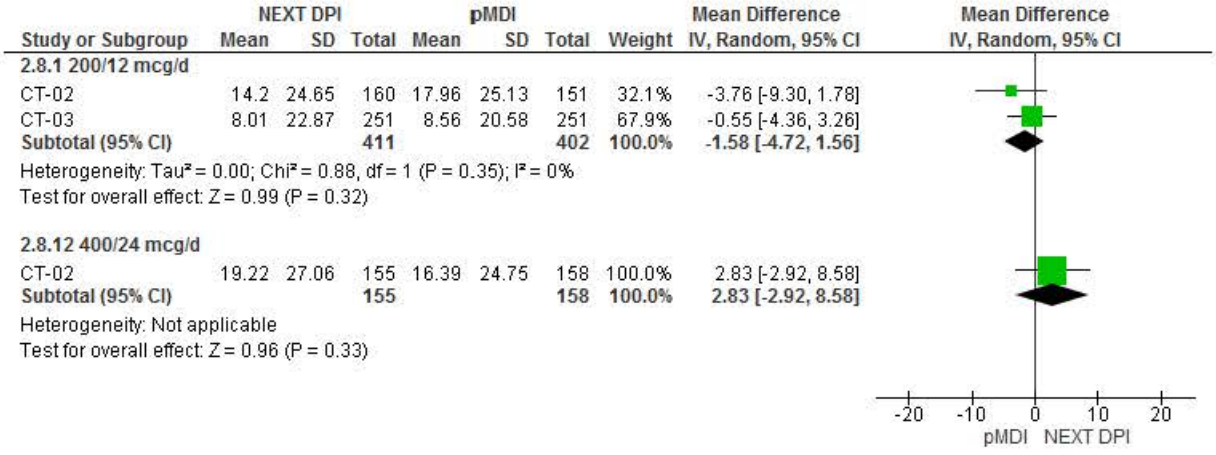
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Wzrost odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	160	12,58 (1,95)	-4,13 [-9,51; 1,24]; 0,13	14,20 (24,65)	-3,76 [-9,30; 1,78]; 0,18
	MDI	151	16,72 (2,00)		17,96 (25,13)	
CT-03	DPI	251	8,2 (1,48)	-0,9 [-4,8; 2,9]; 0,63	8,01 (22,87)	-0,55 [-4,36; 3,26]; 0,78
	MDI	251	9,1 (1,53)		8,56 (20,58)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-1,58 [-4,72; 1,56]; 0,32
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	155	17,68 (1,98)	2,62 [-2,73; 7,97]; 0,34	19,22 (27,06)	2,83 [-2,92; 8,58]; 0,33
	MDI	158	15,06 (1,96)		16,39 (24,75)	

Rys. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.4 Odsetek dni z astmą kontrolowaną

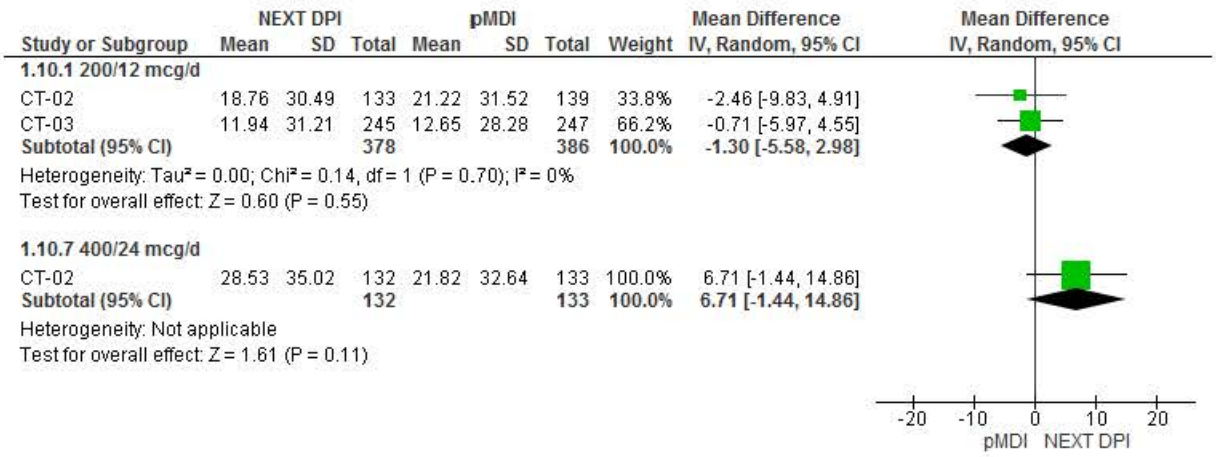
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Wzrost odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	133	18,17 (2,74)	-1,89 [-9,24; 5,46]; 0,61	18,76 (30,49)	-2,46 [-9,83; 4,91]; 0,51
	MDI	139	20,06 (2,67)		21,22 (31,52)	
CT-03	DPI	245	12,3 (1,94)	-1,9 [-7,0; 3,3]; 0,47	11,94 (31,21)	-0,71 [-5,97; 4,55]; 0,79
	MDI	247	14,1 (1,99)		12,65 (28,28)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						**-1,30 [-5,58; 2,98]; 0,55**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	132	27,03 (2,74)	5,91 [-1,52; 13,34]; 0,12	28,53 (35,02)	6,71 [-1,44; 14,86]; 0,11
	MDI	133	21,13 (2,72)		21,82 (32,64)	

Rys. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



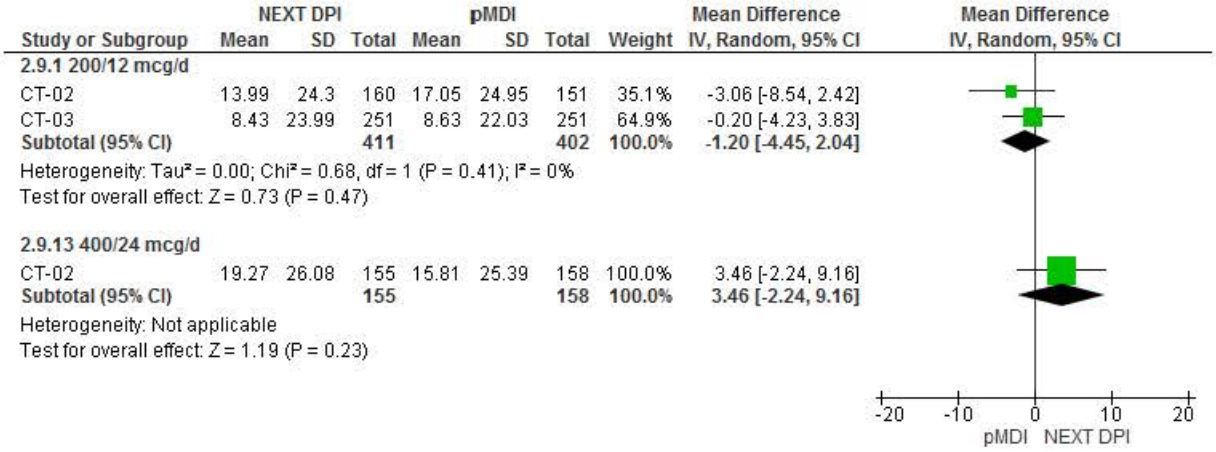
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Wzrost odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	160	12,40 (1,94)	-3,46 [-8,82; 1,90]; 0,21	13,99 (24,30)	-3,06 [-8,54; 2,42]; 0,27
	MDI	151	15,86 (2,00)		17,05 (24,95)	
CT-03	DPI	251	8,9 (1,53)	-0,8 [-4,7; 3,2]; 0,71	8,43 (23,99)	-0,20 [-4,23;3,83]; 0,92
	MDI	251	9,6 (1,58)		8,63 (22,03)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-1,20 [-4,45; 2,04]; 0,47
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	155	17,78 (1,98)	3,25 [-2,09; 8,59]; 0,23	19,27 (26,08)	3,46 [-2,24; 9,16]; 0,23
	MDI	158	14,54 (1,96)		15,81 (25,39)	

Rys. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



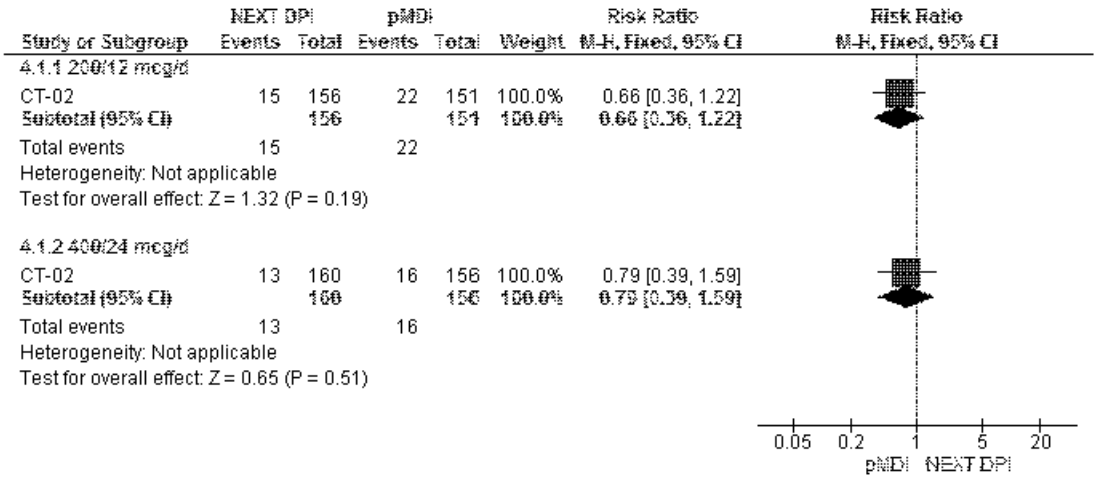
2.3.1.2.5.5 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej

Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej po zakończeniu leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

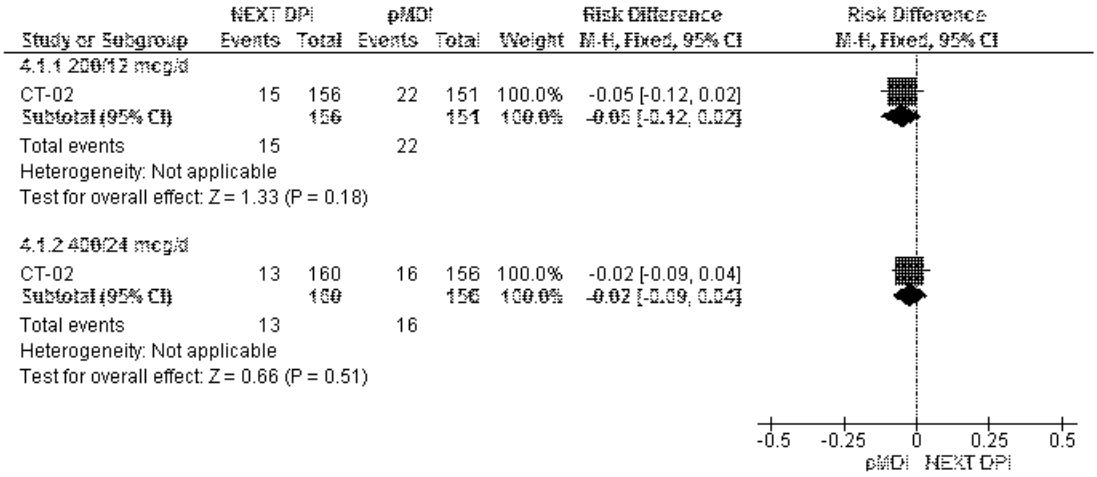
Tab. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	156	15 (9,6)	0,66 [0,36; 1,22]; 0,19	-0,05 [-0,12; 0,02]; 0,18	na
	MDI	151	22 (14,6)			
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	160	13 (8,1)	0,79 [0,39; 1,59]; 0,51	-0,02 [-0,09; 0,04]; 0,51	na
	MDI	156	16 (10,3)			

Rys. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RR).



Rys. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RD).



2.3.1.2.5.6 Średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ)

Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

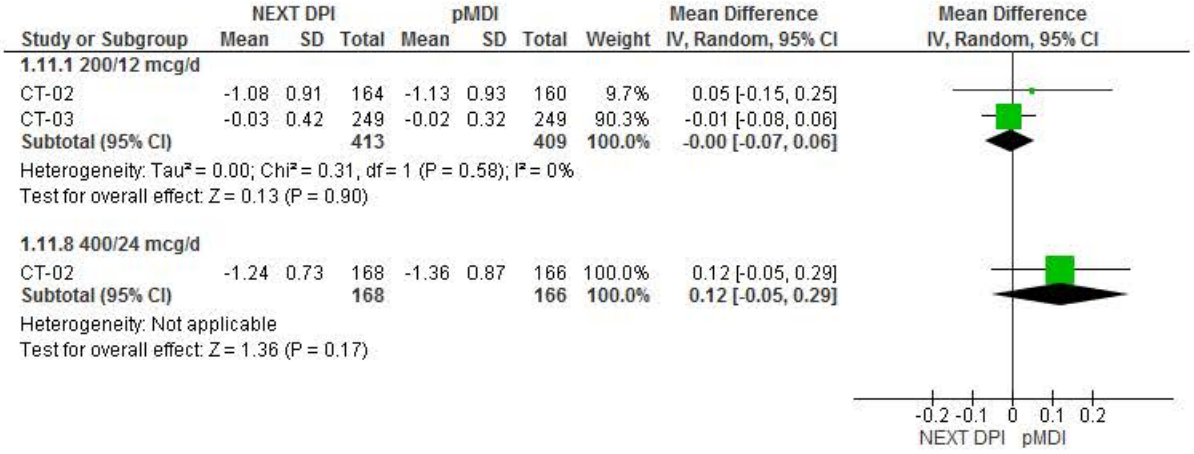
Opis kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) przedstawiono w aneksie **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**.

Zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	164	-1,00 (0,06)	0,08 [-0,09; 0,24]; 0,35	-1,08 (0,91)	0,05 [-0,15; 0,25]; 0,62
	MDI	160	-1,08 (0,06)		-1,13 (0,93)	
CT-03	DPI	249	-0,03 (0,02)	0,00 [-0,06; 0,07]; 0,96	-0,03 (0,42)	-0,01 [-0,08; 0,06]; 0,77
	MDI	249	-0,03 (0,03)		-0,02 (0,32)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						**-0,00 [-0,07; 0,06]; 0,90**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	168	-1,18 (0,06)	0,09 [-0,07; 0,25]; 0,28	-1,24 (0,73)	0,12 [-0,05; 0,29]; 0,17
	MDI	166	-1,27 (0,06)		-1,36 (0,87)	

Rys. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.7 Średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)

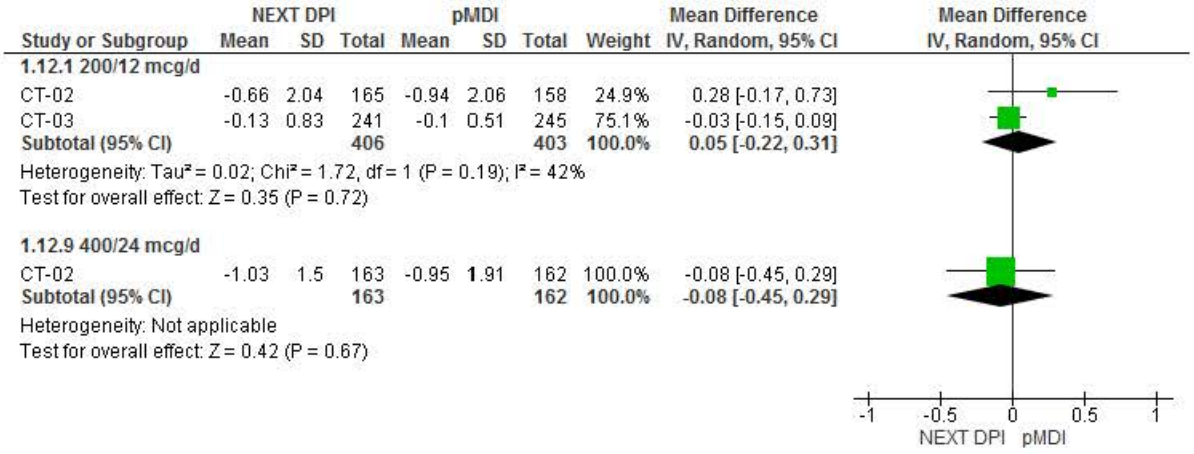
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmniejszenie średniego dobowego zużycia leków doraźnych (salbutamol) od wartości wyjściowej do końca leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	165	-0,59 (0,11)	0,21 [-0,09; 0,50]; 0,17	-0,66 (2,04)	0,28 [-0,17; 0,73]; 0,22
	MDI	158	-0,80 (0,11)		-0,94 (2,06)	
CT-03	DPI	241	-0,12 (0,04)	0,03 [-0,07; 0,13]; 0,58	-0,13 (0,83)	-0,03[-0,15; 0,09]; 0,63
	MDI	245	-0,15 (0,04)		-0,10 (0,51)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,05 [-0,22; 0,31]; 0,72
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	163	-1,02 (0,11)	-0,13 [-0,42; 0,17]; 0,39	-1,03 (1,50)	-0,08 [-0,45; 0,29]; 0,67
	MDI	162	-0,89 (0,11)		-0,95 (1,91)	

Rys. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



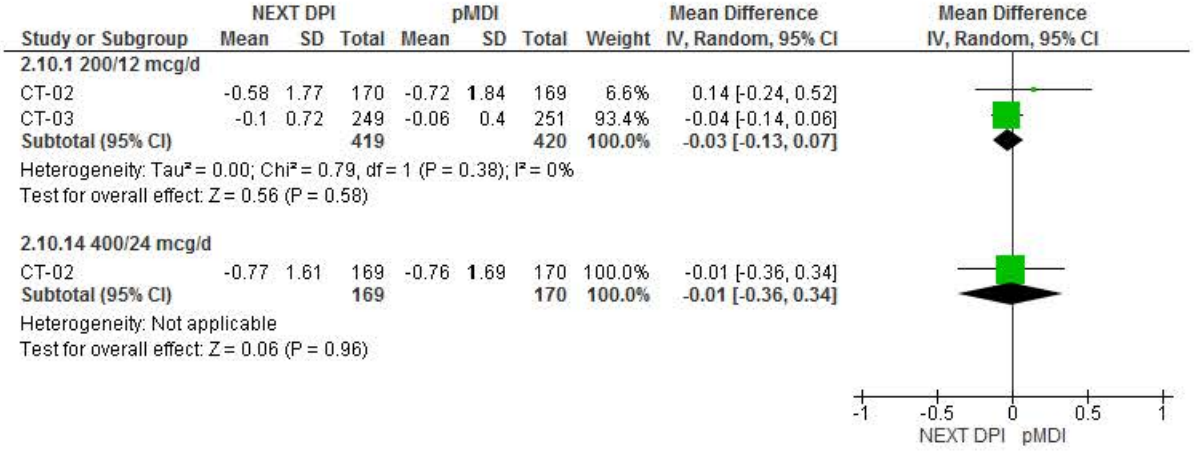
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Zmniejszenie średniego dobowego zużycia leków doraźnych (salbutamol) od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia było porównywalne w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	-0,52 (0,10)	0,09 [-0,18; 0,36]; 0,52	-0,58 (1,77)	0,14 [-0,24; 0,52]; 0,48
	MDI	169	-0,61 (0,10)		-0,72 (1,84)	
CT-03	DPI	249	-0,11 (0,03)	-0,00 [-0,09; 0,08], 0,94	-0,10 (0,72)	-0,04 [-0,14; 0,06]; 0,44
	MDI	251	-0,11 (0,04)		-0,06 (0,40)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,03 [-0,13; 0,07]; 0,58
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	169	-0,76 (0,10)	-0,06 [-0,32; 0,21]; 0,69	-0,77 (1,61)	-0,01 [-0,36; 0,34]; 0,96
	MDI	170	-0,71 (0,10)		-0,76 (1,69)	

Rys. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.8 Odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)

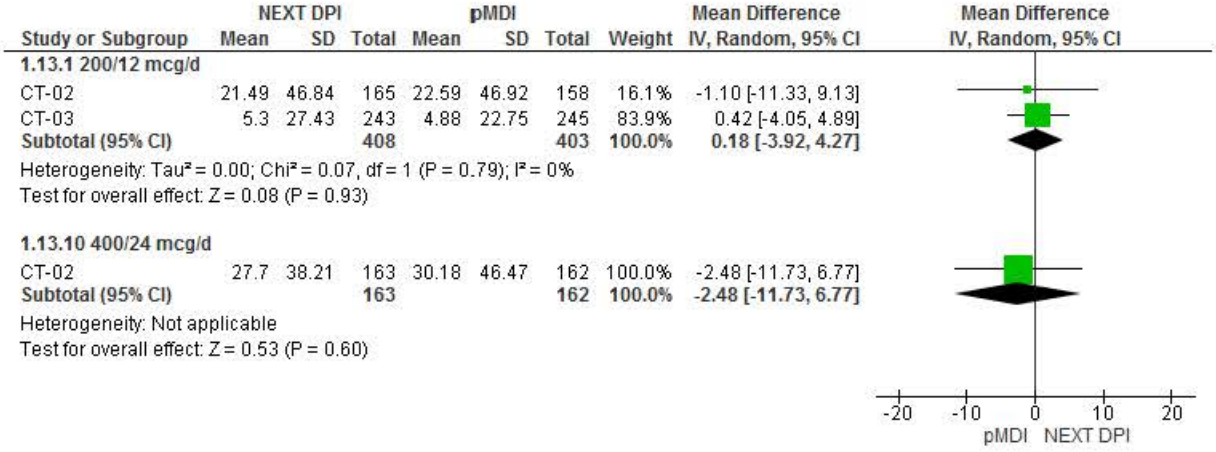
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Wzrost odsetka dni bez leczenia doraźnego (salbutamol) od wartości wyjściowej do końca leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	165	19,99 (2,74)	-1,39 [-8,89; 6,11]; 0,72	21,49 (46,84)	-1,10 [-11,33; 9,13]; 0,83
	MDI	158	21,38 (2,79)		22,59 (46,92)	
CT-03	DPI	243	5,6 (1,38)	-1,9 [-5,7; 1,8]; 0,31	5,30 (27,43)	0,42 [-4,05; 4,89]; 0,85
	MDI	245	7,5 (1,43)		4,88 (22,75)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						**0,18 [-3,92; 4,27]; 0,93**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	163	27,68 (2,76)	0,18 [-7,30; 7,67]; 0,96	27,70 (38,21)	-2,48 [-11,73; 6,77]; 0,60
	MDI	162	27,50 (2,76)		30,18 (46,47)	

Rys. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



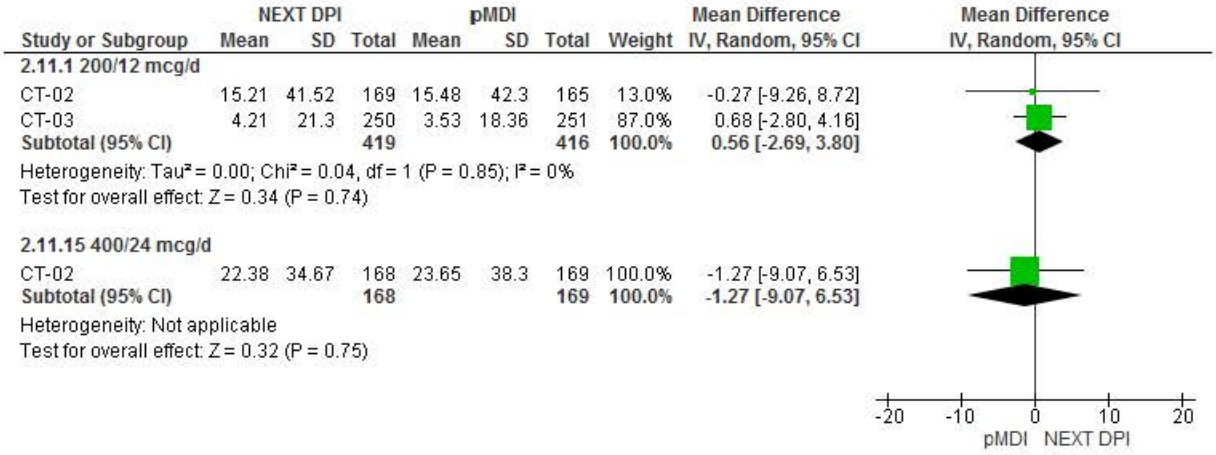
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

Wzrost odsetka dni bez leczenia doraźnego (salbutamol) od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia był porównywalny w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Tab. 39. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	169	14,00 (2,40)	-0,94 [-7,48; 5,60]; 0,78	15,21 (41,52)	-0,27 [-9,26; 8,72]; 0,95
	MDI	165	14,94 (2,42)		15,48 (42,30)	
CT-03	DPI	250	5,2 (1,17)	-1,0 [-3,9; 2,0]; 0,53	4,21 (21,30)	0,68 [-2,80; 4,16]; 0,70
	MDI	251	6,1 (1,22)		3,53 (18,36)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,56 [-2,69; 3,80]; 0,74
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	168	22,07 (2,41)	0,95 [-5,57 ; 7,46]; 0,78	22,38 (34,67)	-1,27 [-9,07; 6,53]; 0,75
	MDI	169	21,12 (2,40)		23,65 (38,30)	

Rys. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



2.3.1.2.5.9 Zaostrzenia astmy

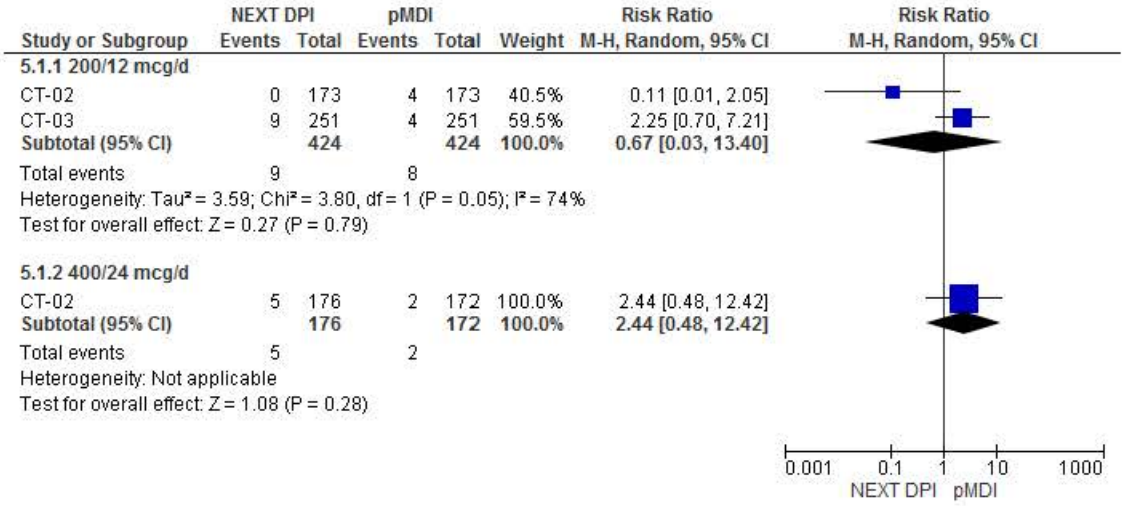
Zaostrzenia astmy łącznie

Zaostrzenia astmy łącznie występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

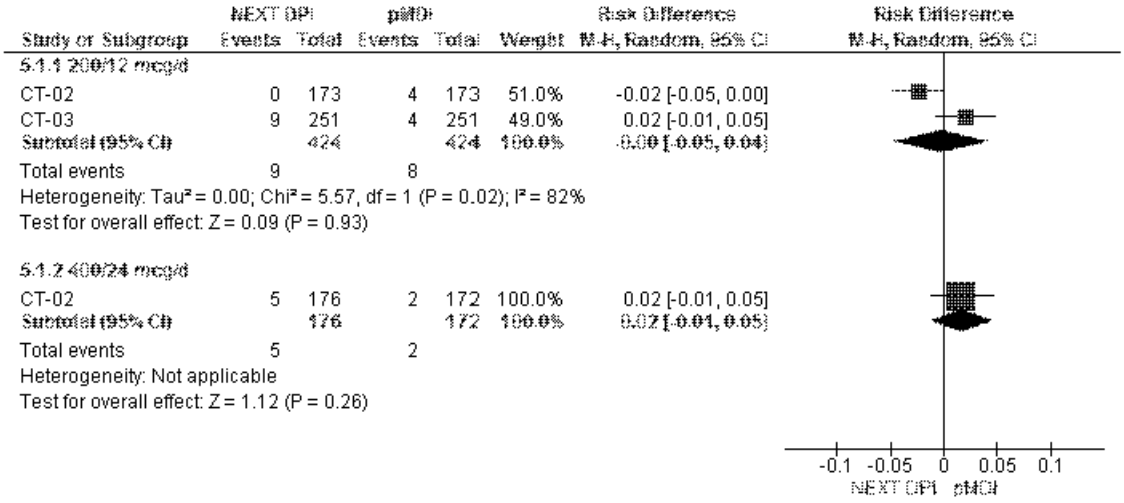
Tab. 40. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie.

Badanie	Grupa	Populacja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	173	0 (0,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,14	-0,02 [-0,05; 0,002]; 0,10	na
	MDI	173	4 (2,3)			
CT-03	DPI	251	9 (3,6)	2,25 [0,70; 7,21]; 0,17	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,16	na
	MDI	251	4 (1,6)			
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):				0,67 [0,03; 13,40]; 0,79	-0,002[-0,05; 0,04]; 0,93	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	176	5 (2,8)	2,44 [0,48; 12,42]; 0,28	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,26	na
	MDI	172	2 (1,2)			

Rys. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RR).



Rys. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RD).



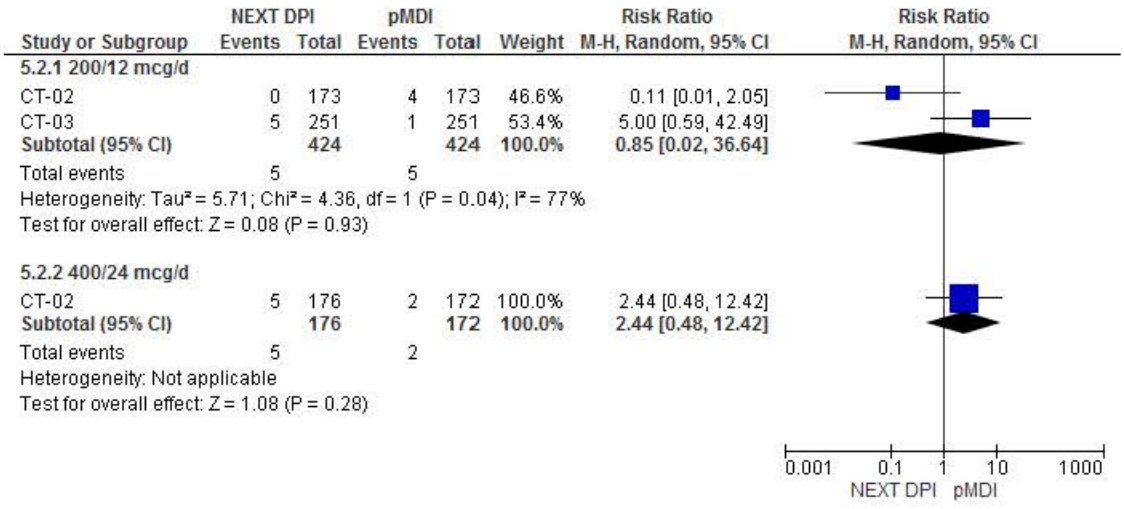
Umiarkowane zaostrzenia astmy

Umiarkowane zaostrzenia astmy występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

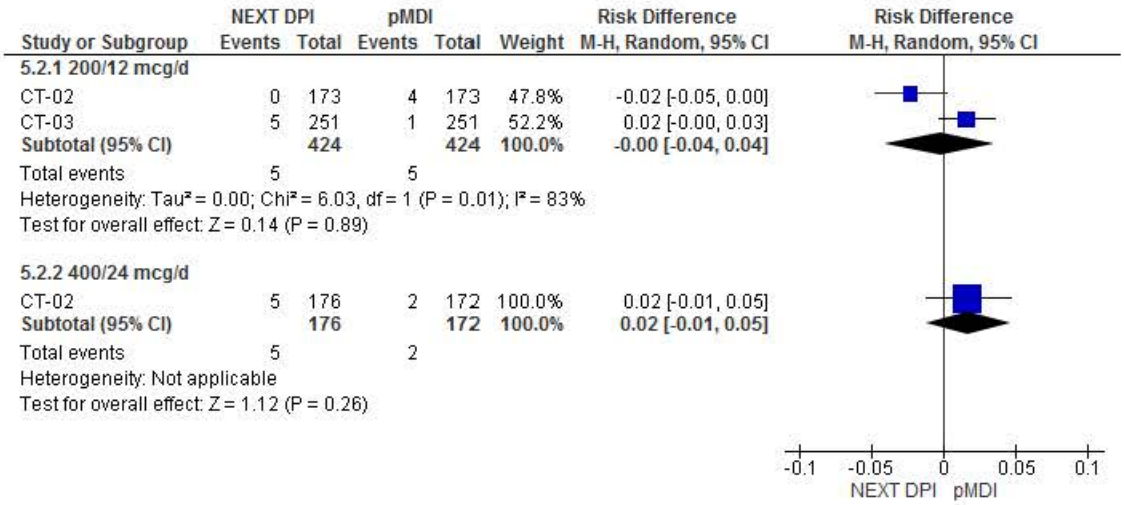
Tab. 41. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy.

Badanie	Grupa	Populacja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	173	0 (0,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,14	-0,02 [-0,05; 0,002]; 0,07	na
	MDI	173	4 (2,3)			
CT-03	DPI	251	5 (2,0)	5,00 [0,59; 42,49]; 0,14	0,02 [-0,003; 0,03]; 0,10	na
	MDI	251	1 (0,4)			
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):				**0,85 [0,02; 36,64]; 0,93**	**-0,003 [-0,04; 0,04]; 0,89**	**na**
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	176	5 (2,8)	2,44 [0,48; 12,42]; 0,28	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,26	na
	MDI	172	2 (1,2)			

Rys. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RR).



Rys. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RD).



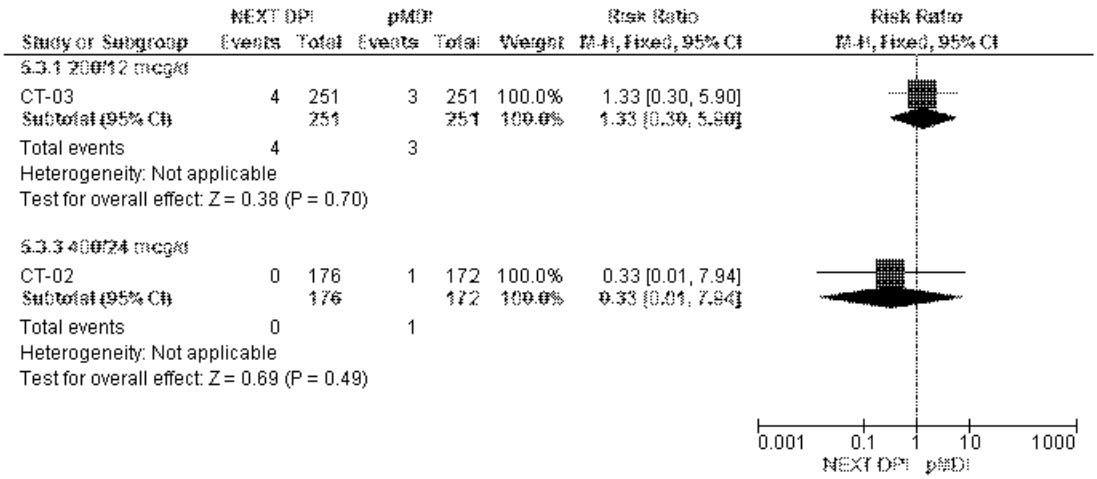
Ciężkie zaostrzenia astmy

Ciężkie zaostrzenia astmy występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

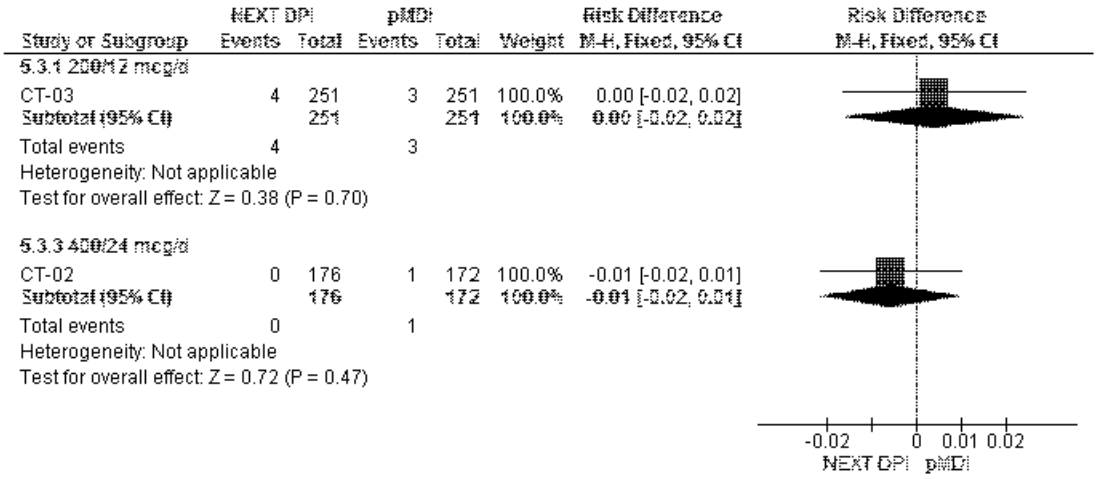
Tab. 42. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy.

Badanie	Grupa	Populacja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	173	0 (0,0)	na	na	na
	MDI	173	0 (0,0)			
CT-03	DPI	251	4 (1,6)	1,33 [0,30; 5,90]; 0,70	0,004 [-0,02; 0,02]; 0,70	na
	MDI	251	3 (1,2)			
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	176	0 (0,0)	0,33 [0,01; 7,94]; 0,49	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,47	na
	MDI	172	1 (0,6)			

Rys. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RR).



Rys. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RD).



2.3.1.2.5.10 Odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej

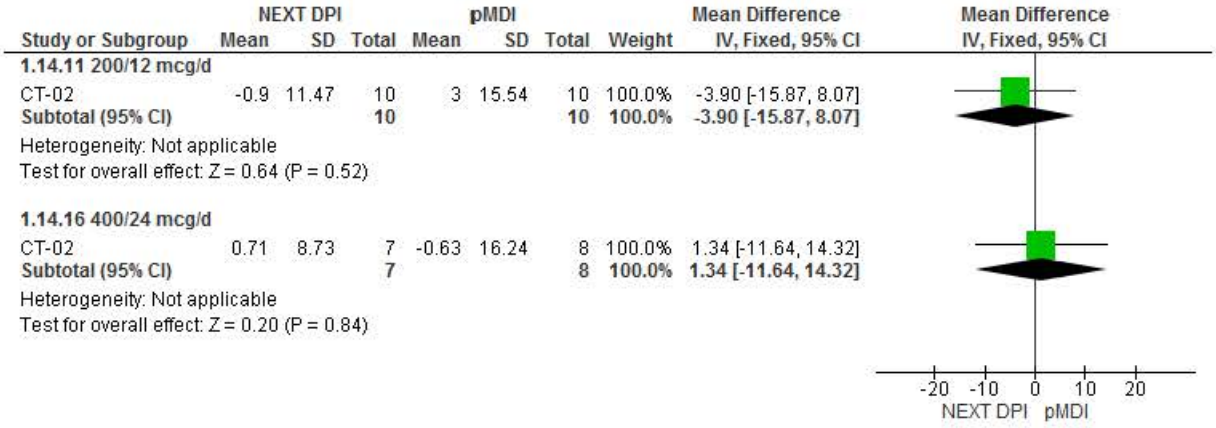
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Zmiana odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia była porównywalna w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. W grupie BDP/FF NEXT DPI 200/12 µg/d oraz BDP/FF pMDI 400/24 µg/d nastąpił spadek odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej, natomiast w grupie BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d oraz BDP/FF pMDI 200/12 µg/d - wzrost.

Tab. 43. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	10	-3,26 (4,03)	-3,15 [-14,56; 8,26] 0,58	-0,90 (11,47)	-3,90 [-15,87; 8,07]; 0,52
	MDI	10	-0,11 (5,22)		3,00 (15,54)	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	7	-1,23 (5,96)	1,41 [-10,97; 13,78] 0,82	0,71 (8,73)	1,34 [-11,64; 14,32]; 0,84
	MDI	8	-2,64 (5,45)		-0,63 (16,24)	

Rys. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



2.3.2 Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β2-agonisty) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego oceniono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [ChPL Fostex NEXThaler®].

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA†, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA‡, ang.

† European Medicines Agency (EMA). *http://www.ema.europa.eu/*

‡ U.S. Food and Drug Administration (FDA). *http://www.fda.gov/*

Food and Drug Administration) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii oraz komparatora.

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji lub aerozolu inhalacyjnego nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL[§]) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

Ocenę bezpieczeństwa beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β2-agonisty) przedstawiono na podstawie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) w którymkolwiek ramieniu badania CT-02 lub CT-03 z częstością powyżej 1%.

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- TEAEs łącznie;
- ciężkie TEAEs;
- poważne TEAEs;
- TEAEs powodujące przerwanie leczenia;
- zaburzenia układu oddechowego; klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- zaburzenia układu krążenia;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe; metabolizmu i odżywiania;
- infekcje.

Bezpieczeństwo oceniono w populacji wszystkich chorych włączonych do badania CT-02 i CT-03, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*). Okres podawania leków wynosił 12 tygodni w badaniu CT-02 i 8 tygodni w badaniu CT-03.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1197 chorych, z czego 423 chorych przyjmowało BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d, 424 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d, 177 chorych - BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d, 173 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniach włączonych do analizy.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych (raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę).

W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV_1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25).

[§] http://www.urpl.gov.pl/

Pomimo wskazanej powyżej heterogeniczności badań, wyniki metaanalizowano, przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu terapeutycznego leków, który jest niezależny od charakterystyki chorych.

Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TEAEs łącznie, n (%)	Ciężkie TEAEs, n (%)	Poważne TEAEs, n (%)	TEAEs pow. przerw. Leczenia, n (%)	Astma, n (%)	Dysfonia, n (%)	Podrażnienie gardła, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy poch. ośrodkowego, n (%)	Drżenie, n (%)	Hipertermia, n (%)	Ból klatki piersiowej, n (%)
CT02													
DPI 200/12	172	62(36,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)
MDI 200/12	173	66(38,2)	1 (0,6)	1 (0,6)	5 (2,9)	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI 400/24	177	56(31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	6 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	7 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDI 400/24	173	62(35,8)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
CT03													
DPI 200/12	251	23 (9,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,4)	9 (3,6)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	bd	bd	0 (0,0)
MDI 200/12	251	31(12,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,6)	1 (0,4)	bd	bd	0 (0,0)

TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*).

Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Nadciśnienie, n (%)	Tachykardia, n (%)	Bradykardia, n (%)	Bradykardia zatokowa, n (%)	Dławica piersiowa, n (%)	Blok odnogi pęczka Hisa, n (%)	Blok prawej odnogi pęczka Hisa, n (%)	Zatrucie pokarmowe, n (%)	Nudności, n (%)	Ból brzucha
CT02											
DPI 200/12	172	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
MDI 200/12	173	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI 400/24	177	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
MDI 400/24	173	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
CT03											
DPI 200/12	251	1 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)	bd
MDI 200/12	251	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (0,8)	bd

Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 3.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Hiperglikemia, n (%)	Hiper-triglicerydemia, n (%)	Zapale-nie nosogar-dzieli, n (%)	Nieżyt nosa, n (%)	Ostre zapale-nie zatok, n (%)	Zapale-nie gardła, n (%)	Zapale-nie oskrzeli, n (%)	Zapale-nie tchawicy i oskrzeli, n (%)	Wiruso-we infekcje dróg oddecho-wych, n (%)	Infekcje dróg oddecho-wych, n (%)
CT02											
DPI 200/12	172	1 (0,6)	2 (1,2)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)
MDI 200/12	173	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)
DPI 400/24	177	1 (0,6)	2 (1,1)	7 (4,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)
MDI 400/24	173	1 (0,6)	0 (0,0)	5 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
CT03											
DPI 200/12	251	bd	bd	2 (0,8)	0 (0,0)	bd	3 (1,2)	1 (0,4)	bd	bd	bd
MDI 200/12	251	bd	bd	6 (2,4)	0 (0,0)	bd	7 (2,8)	0 (0,0)	bd	bd	bd

2.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

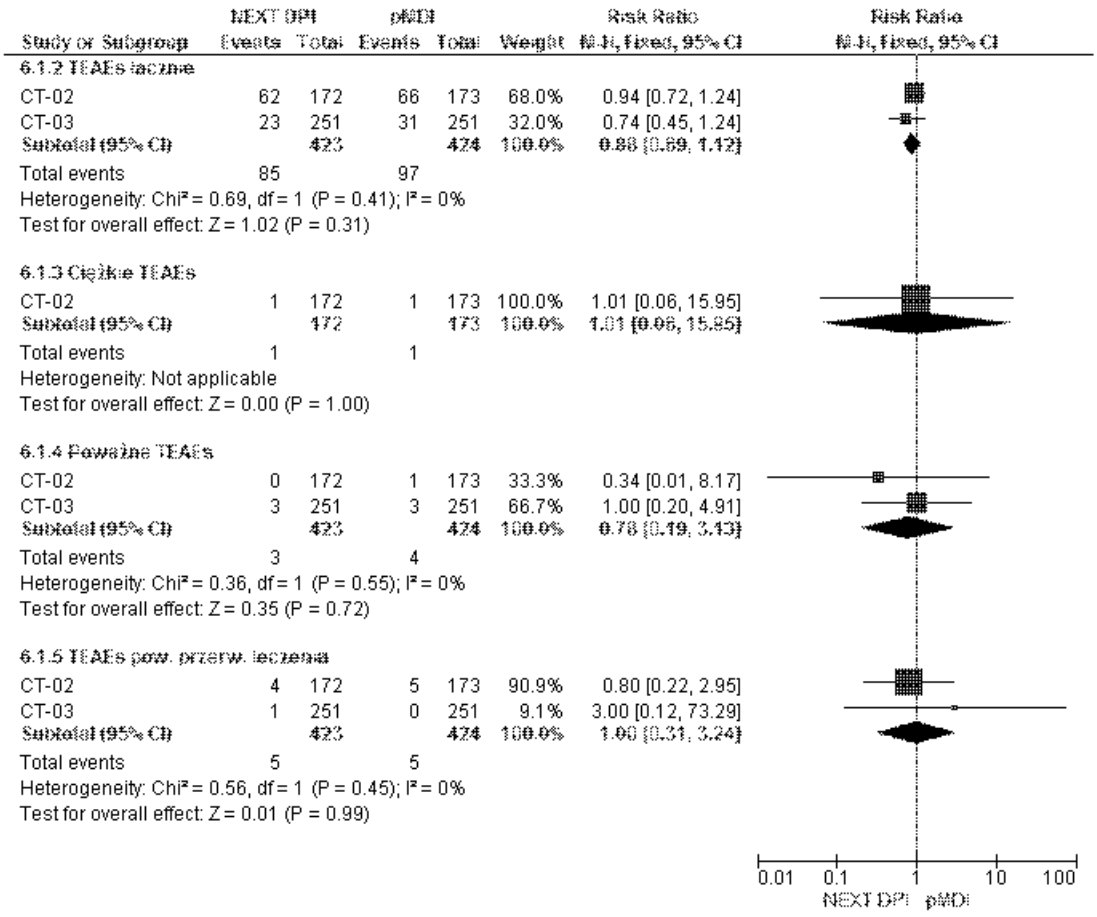
TEAEs łącznie, ciężkie TEAEs, poważne TEAEs oraz TEAEs powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

W żadnym z ramion w obu badaniach nie wystąpiły zgony oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

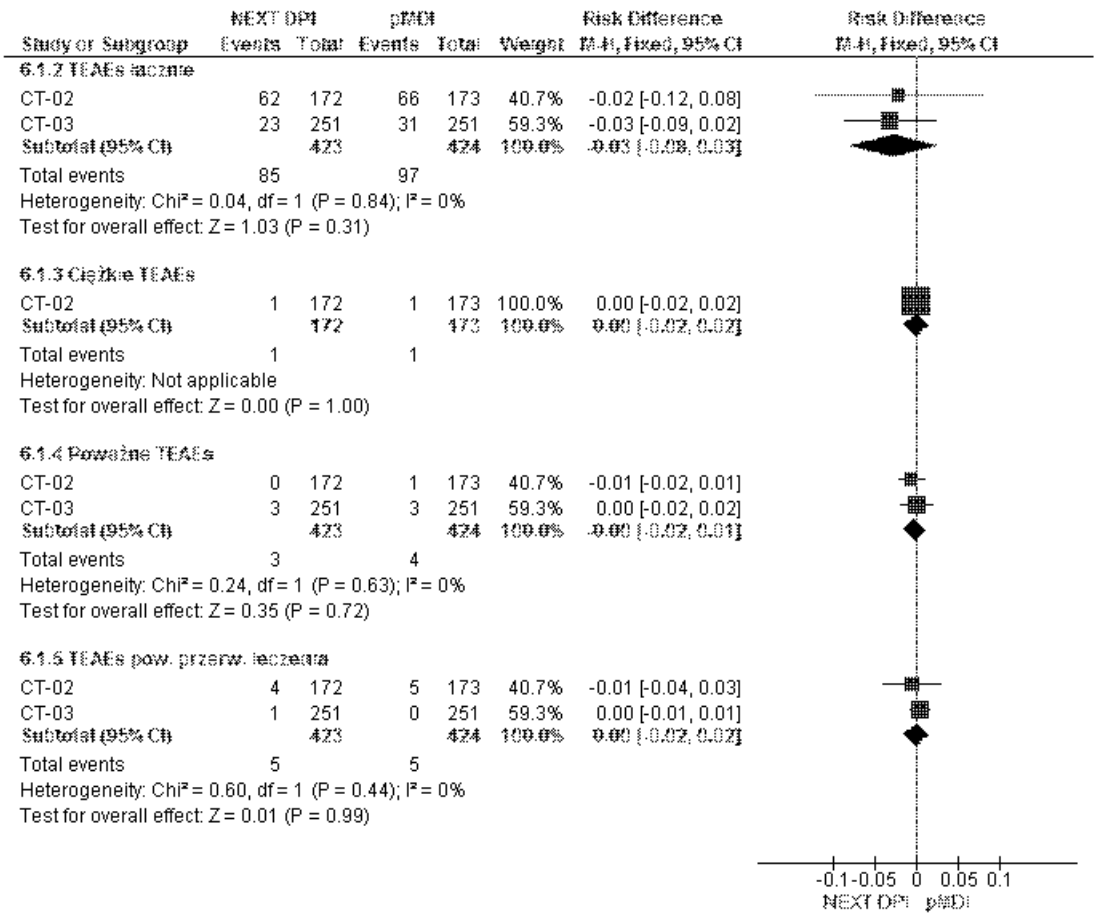
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
TEAEs łącznie	2	85/423 (20,1)	97/424 (22,9)	0,88 [0,69; 1,12]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	1/172 (0,6)	1/173 (0,6)	1,01 [0,06; 15,95]	ns	0,00003 [-0,02; 0,02]	ns	na
poważne TEAEs	2	3/423 (0,7)	4/424 (0,9)	0,78 [0,19; 3,13]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	2	5/423 (1,2)	5/424 (1,2)	1,00 [0,31; 3,24]	ns	0,00007 [-0,02; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
TEAEs łącznie	1	56/177 (31,6)	62/173 (35,8)	0,88 [0,66; 1,18]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
poważne TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	1	3/177 (1,7)	2/173 (1,2)	1,47 [0,25; 8,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

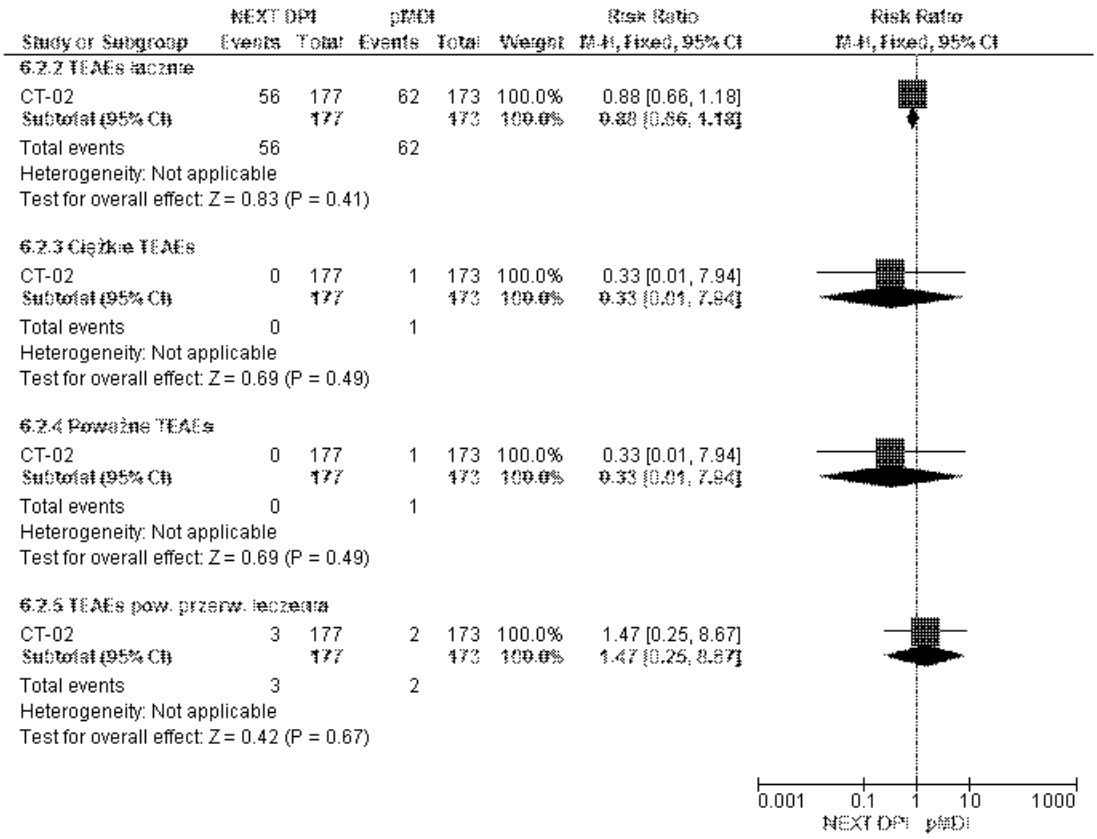
Rys. 39. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).



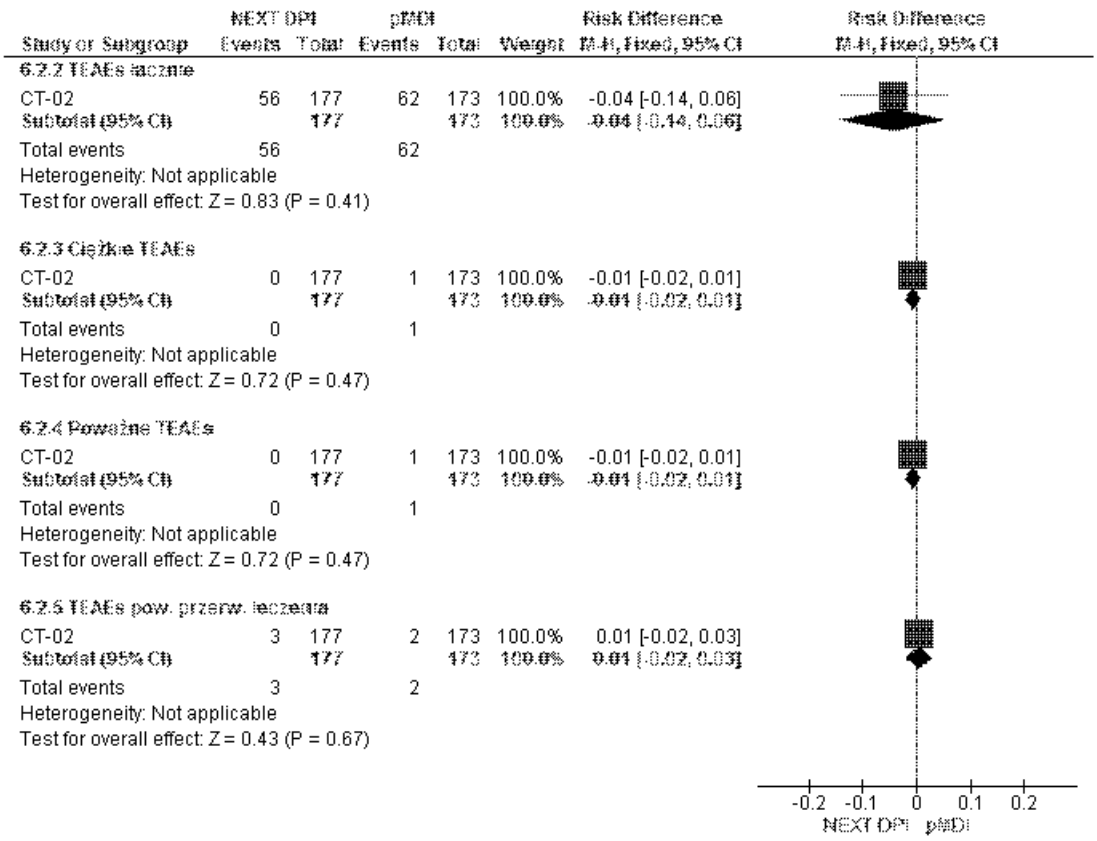
Rys. 40. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



Rys. 41. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).



Rys. 42. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



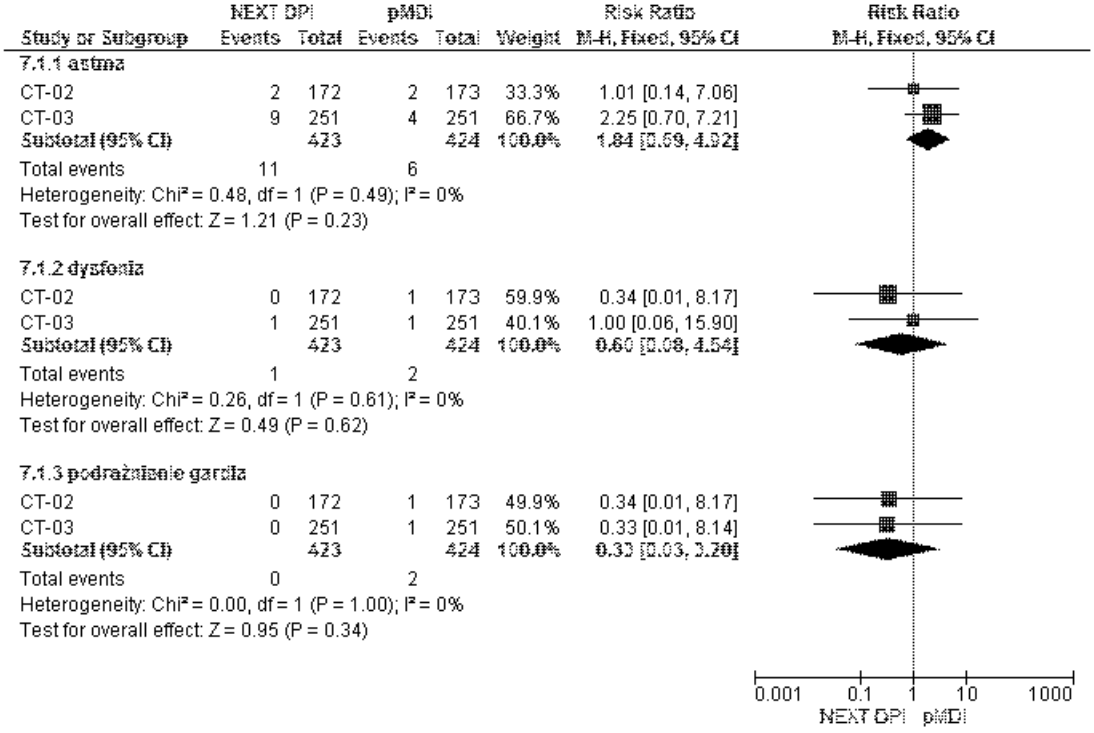
2.3.2.2 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Astma, dysfonia i podrażnienie gardła występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

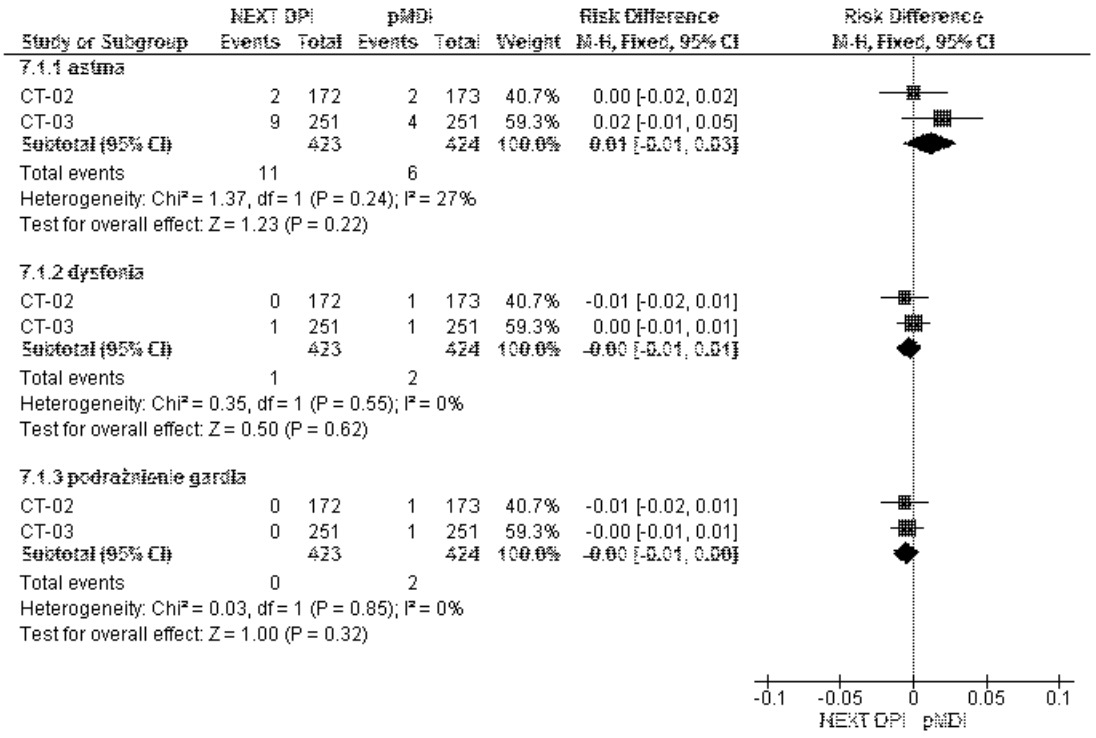
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
astma	2	11/423 (2,6)	6/424 (1,4)	1,84 [0,69; 4,92]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
dysfonia	2	1/423 (0,2)	2/424 (0,5)	0,60 [0,08; 4,54]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
podrażnienie gardła	2	0/423 (0,0)	2/424 (0,5)	0,33 [0,03; 3,20]	ns	-0,005 [-0,01; 0,005]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
astma	1	6/177 (3,4)	3/173 (1,7)	1,95 [0,50; 7,69]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
dysfonia	1	0/177 (0,0)	3/173 (1,7)	0,14 [0,01; 2,68]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na
podrażnienie gardła	1	2/177 (1,1)	1/173 (0,6)	1,95 [0,18; 21,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

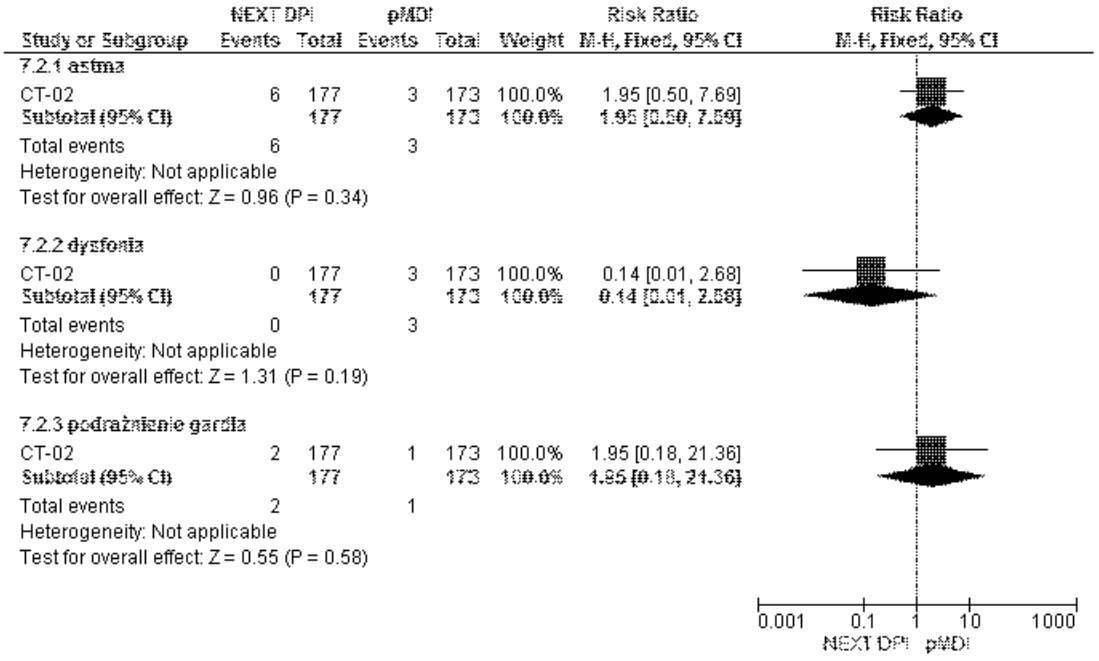
Rys. 43. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



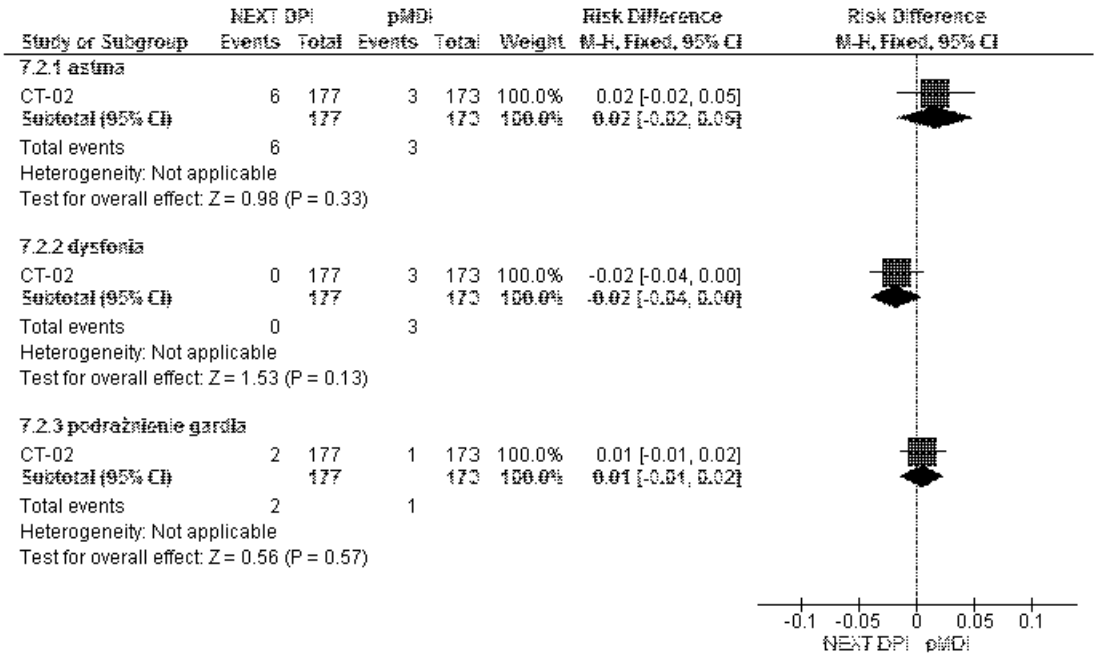
Rys. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



Rys. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



Rys. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



2.3.2.3 Zaburzenia układu nerwowego

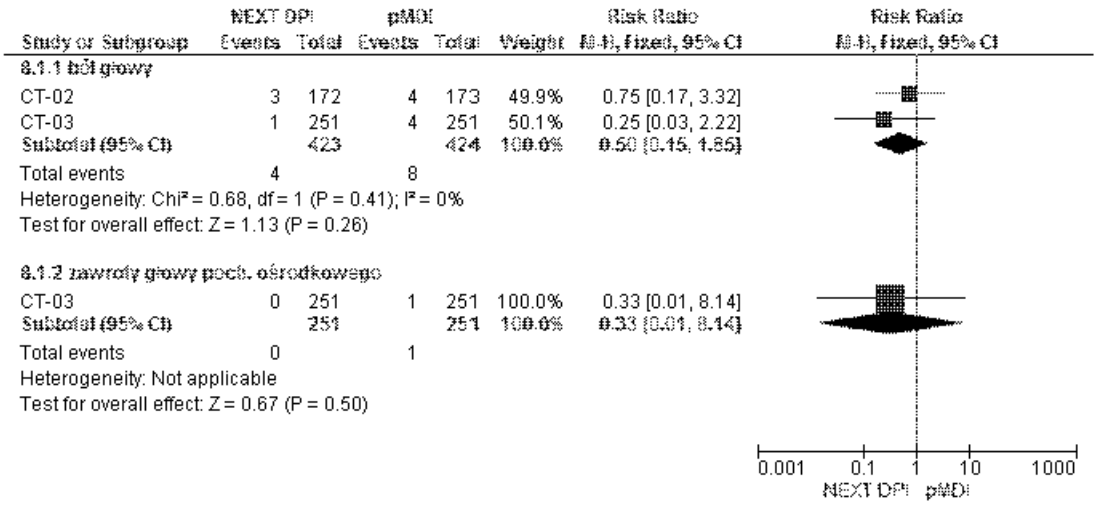
Ból głowy i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Drżenie nie występowało u chorych przyjmujących dawkę 200/12 µg/d. W przypadku dawki 400/24 µg/d wykazano trend w kierunku większej częstości występowania drżenia w grupie BDP/FF NEXT DPI w porównaniu do grupy BDP/FF pMDI, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=14,66 [95% CI: 0,84; 254,78], p=0,07, RD=0,04 [95% CI: 0,01; 0,07], p=0,01, $NNH_{12\ tyg.}$=25 [95% CI: 14; 111]).

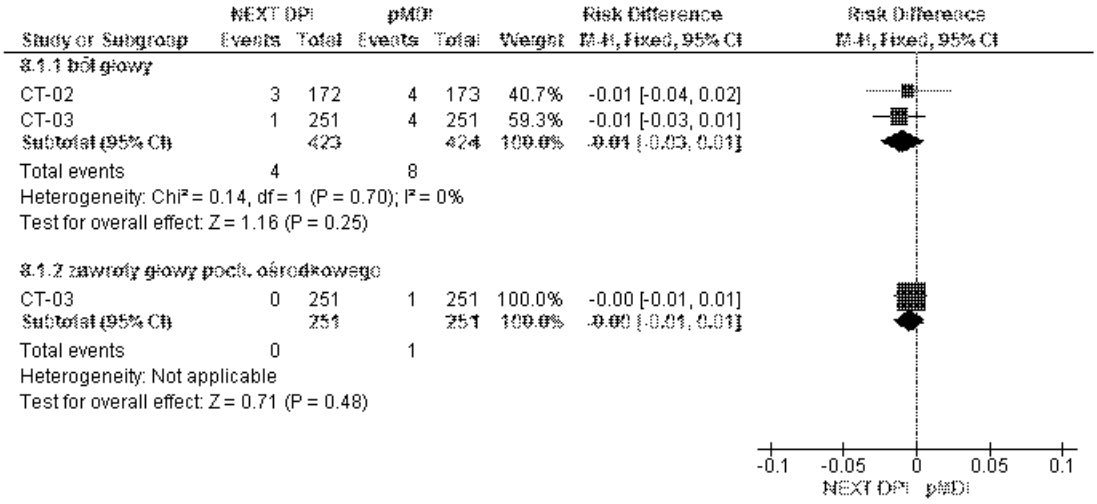
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu nerwowego.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
ból głowy	2	4/423 (0,9)	8/424 (1,9)	0,50 [0,15; 1,65]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zawroty głowy poch. ośrodkowego	1	0/251 (0,0)	1/251 (0,4)	0,33 [0,01; 8,14]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
ból głowy	1	2/177 (1,1)	4/173 (2,3)	0,49 [0,09; 2,63]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
zawroty głowy poch. ośrodkowego	1	1/177 (0,6)	2/173 (1,2)	0,49 [0,04; 5,34]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
drżenie	1	7/177 (4,0)	0/173 (0,0)	14,66 [0,84; 254,78]	0,07	0,04 [0,01; 0,07]	0,01	25 [14; 11]

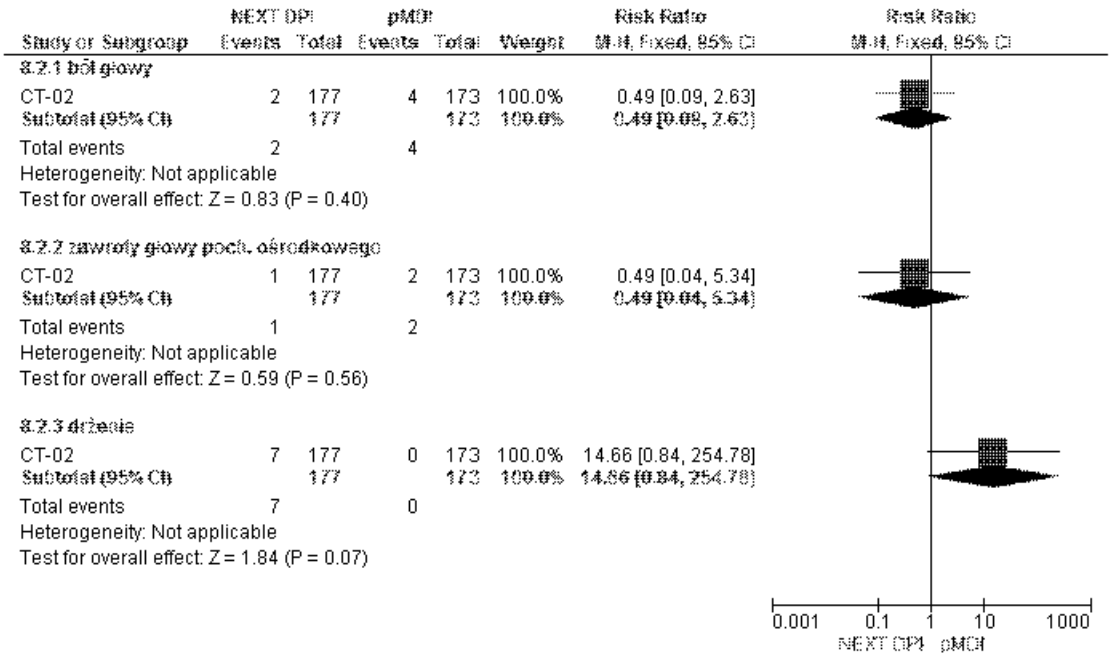
Rys. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).



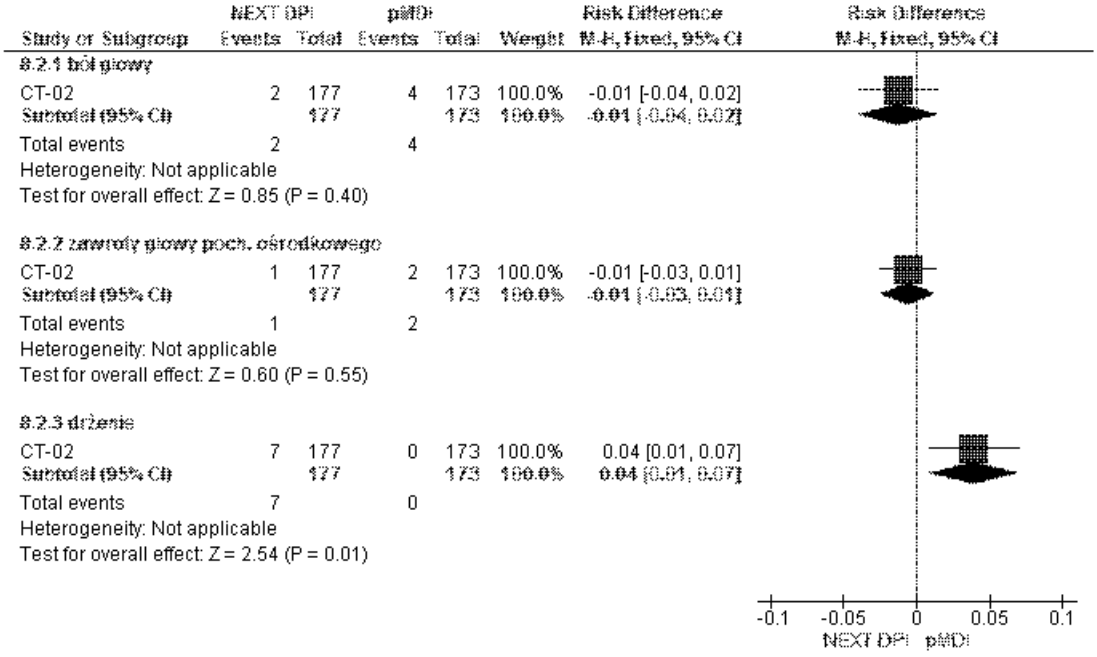
Rys. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).



Rys. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).



Rys. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).



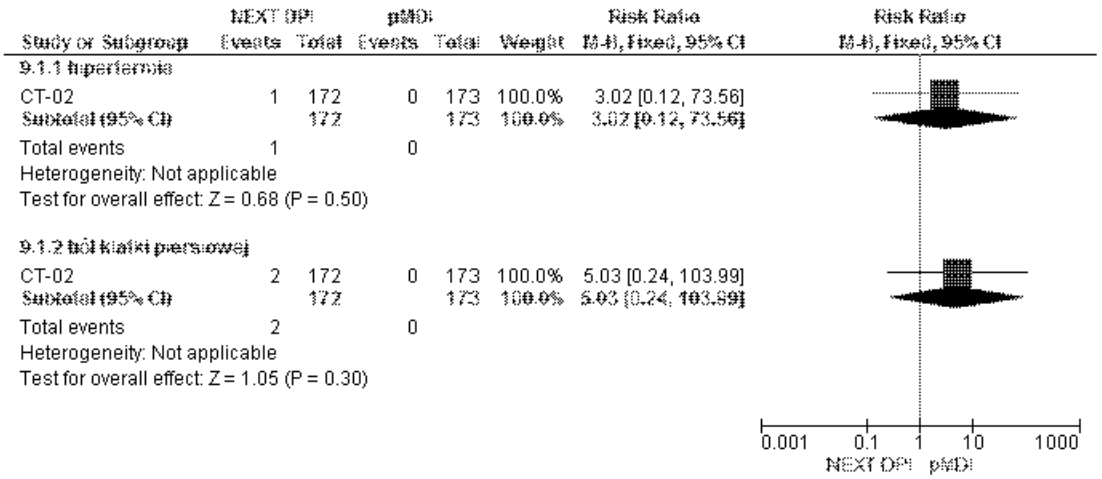
2.3.2.4 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Hipertermia i ból klatki piersiowej występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d (ból klatki piersiowej nie występował u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d).

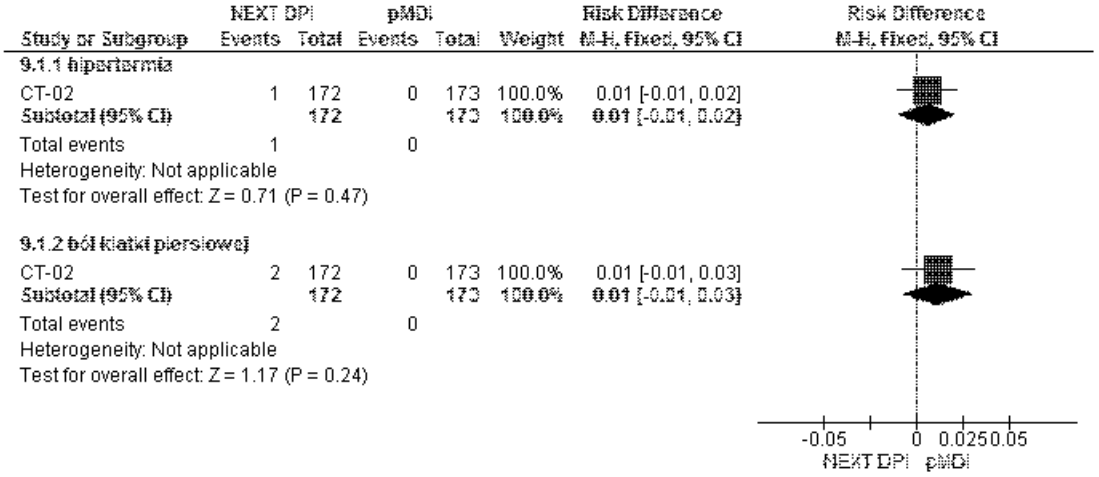
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
hipertermia	1	1/172 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ból klatki piersiowej	1	2/172 (1,2)	0/173 (0,0)	5,03 [0,24; 103,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
hipertermia	1	0/177 (0,0)	3/173 (1,7)	0,14 [0,01; 2,68]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na

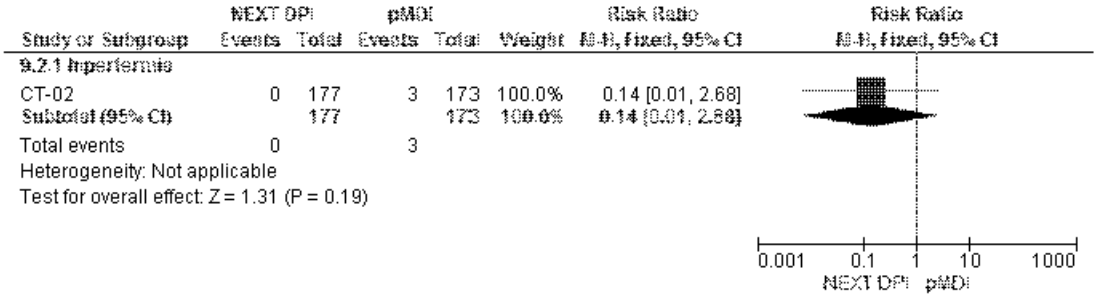
Rys. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).



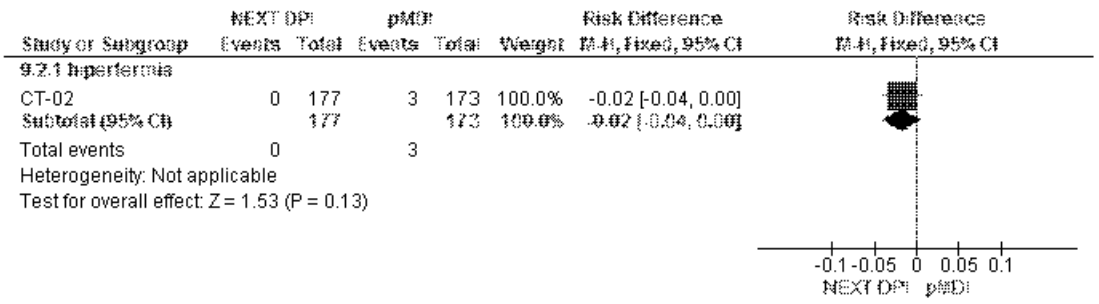
Rys. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).



Rys. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).



Rys. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).



2.3.2.5 Zaburzenia układu krążenia

Bradykardia zatokowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d (RR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,85], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,08; -0,01], p=0,009, NNH=na).

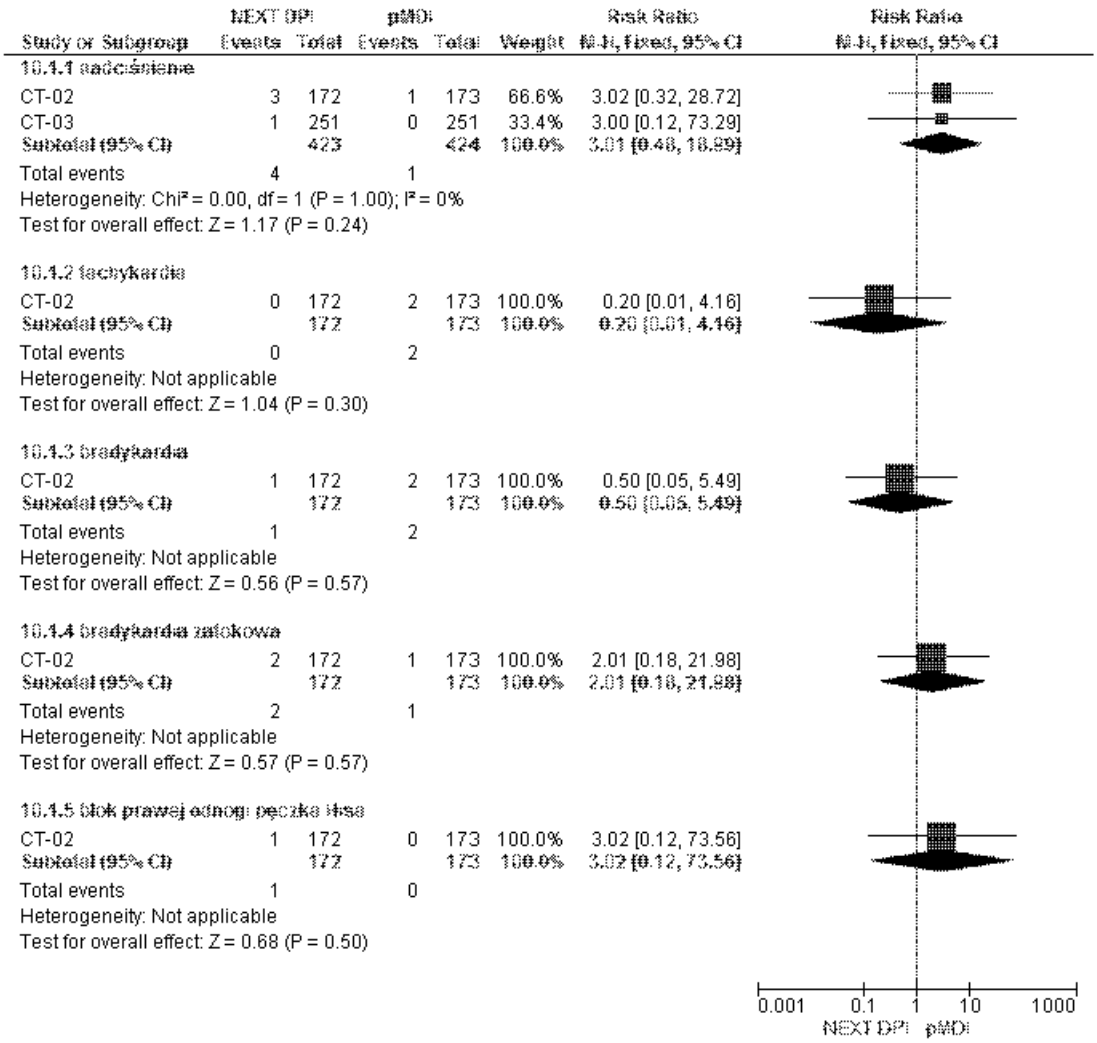
Nadciśnienie, tachykardia, bradykardia, bradykardia zatokowa, blok prawej odnogi pęczka Hisa występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI w porównaniu do BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d, podobnie jak tachykardia, dławica piersiowa, blok odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d.

Dławica piersiowa i blok odnogi pęczka Hisa nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 200/12 µg/d, natomiast nadciśnienie i bradykardia nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d.

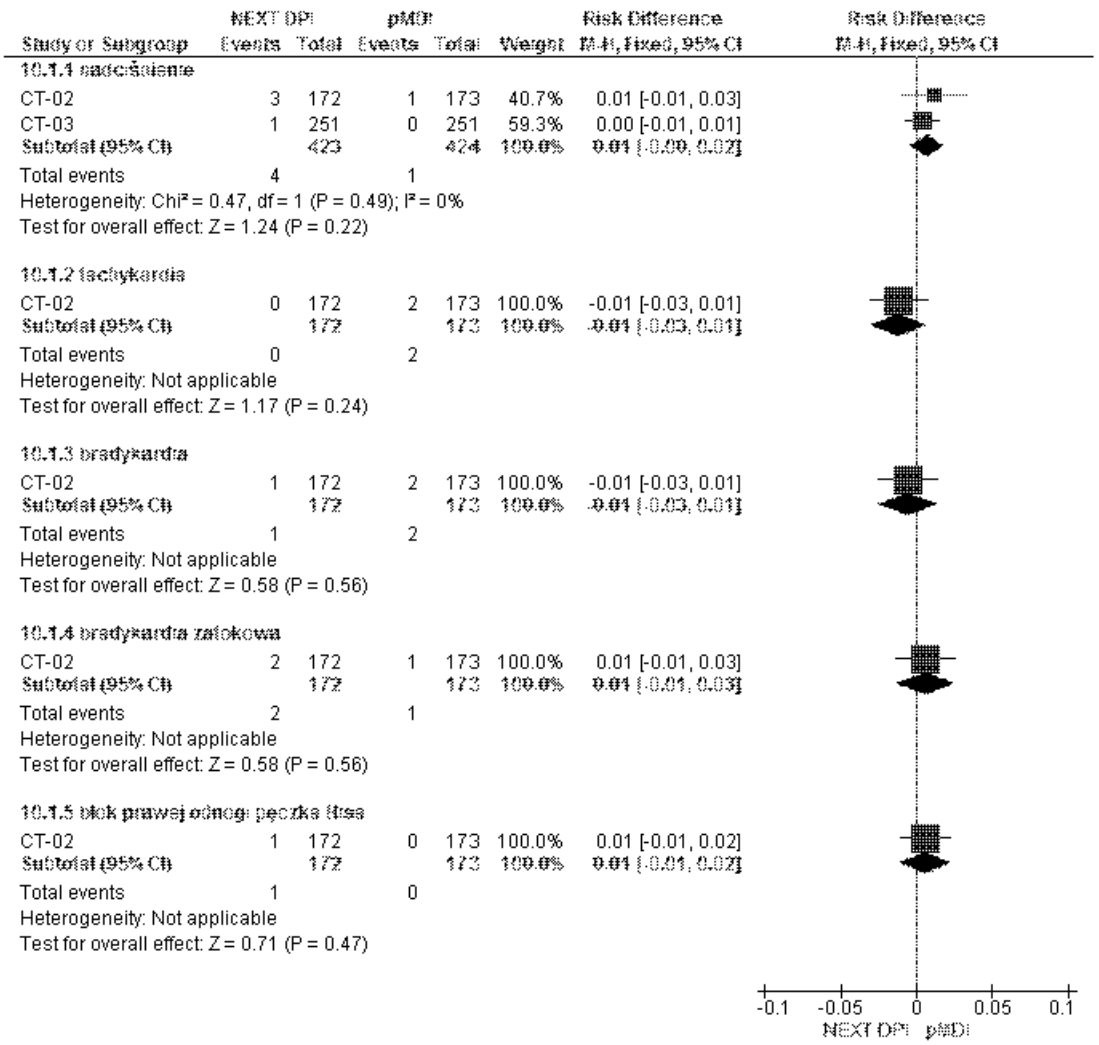
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu krążenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
nadciśnienie	2	4/423 (0,9)	1/424 (0,2)	3,01 [0,48; 18,99]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
tachykardia	1	0/172 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia	1	1/172 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 [0,05; 5,49]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	1/172 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
tachykardia	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	1/177 (0,6)	9/173 (5,2)	0,11 [0,01; 0,85]	0,03	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,009	na
dławica piersiowa	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok odnogi pęczka Hisa	1	1/177 (0,6)	2/173 (1,2)	0,49 [0,04; 5,34]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

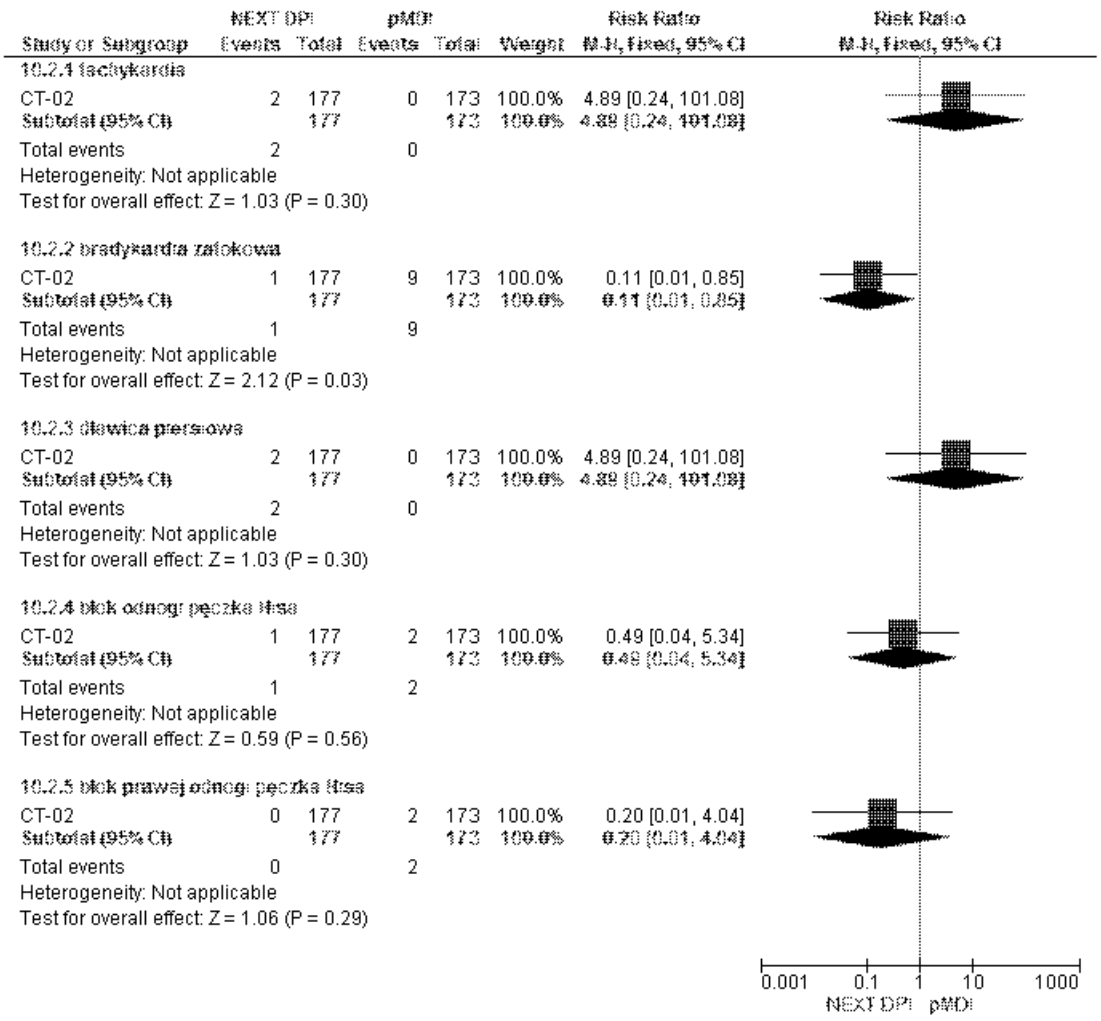
Rys. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).



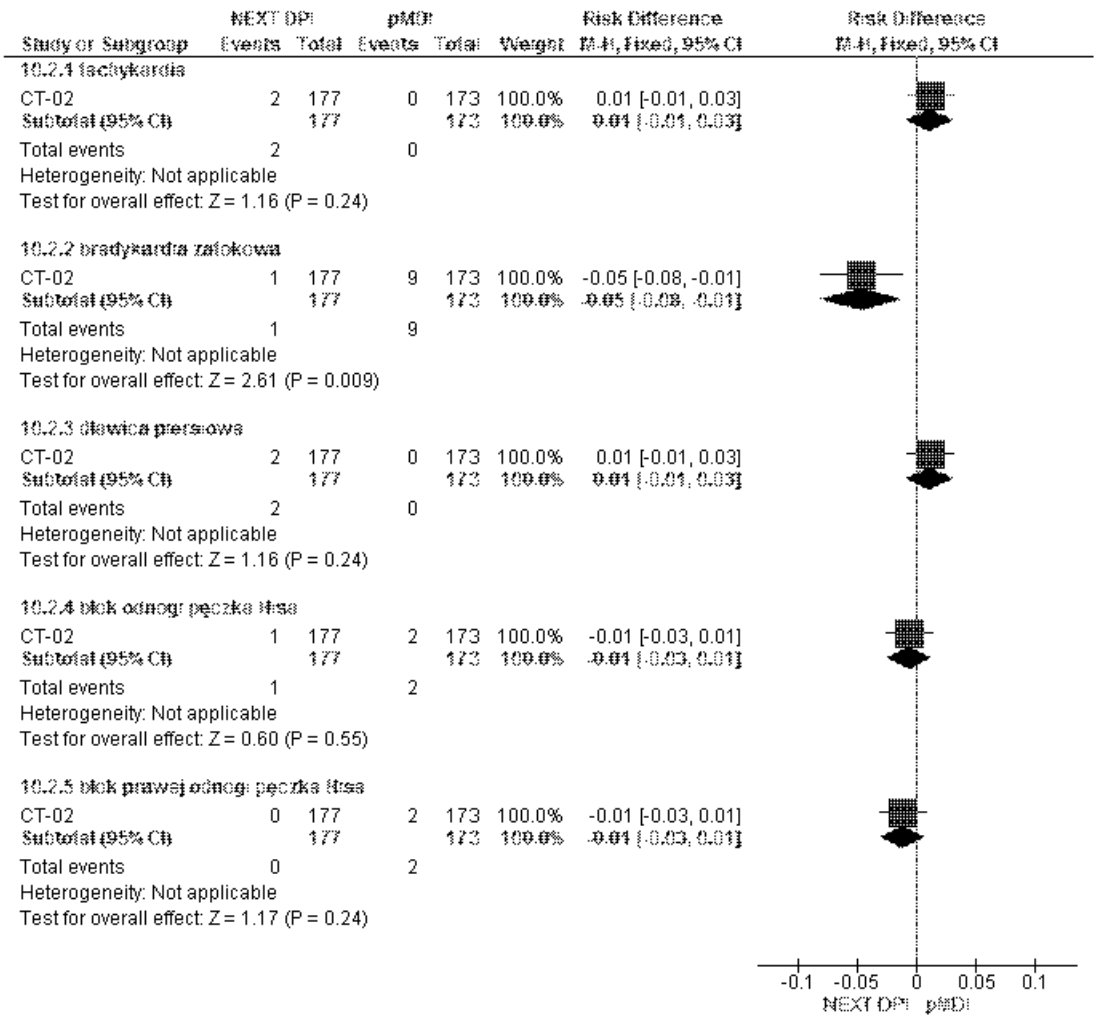
Rys. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).



Rys. 57. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).



Rys. 58. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).



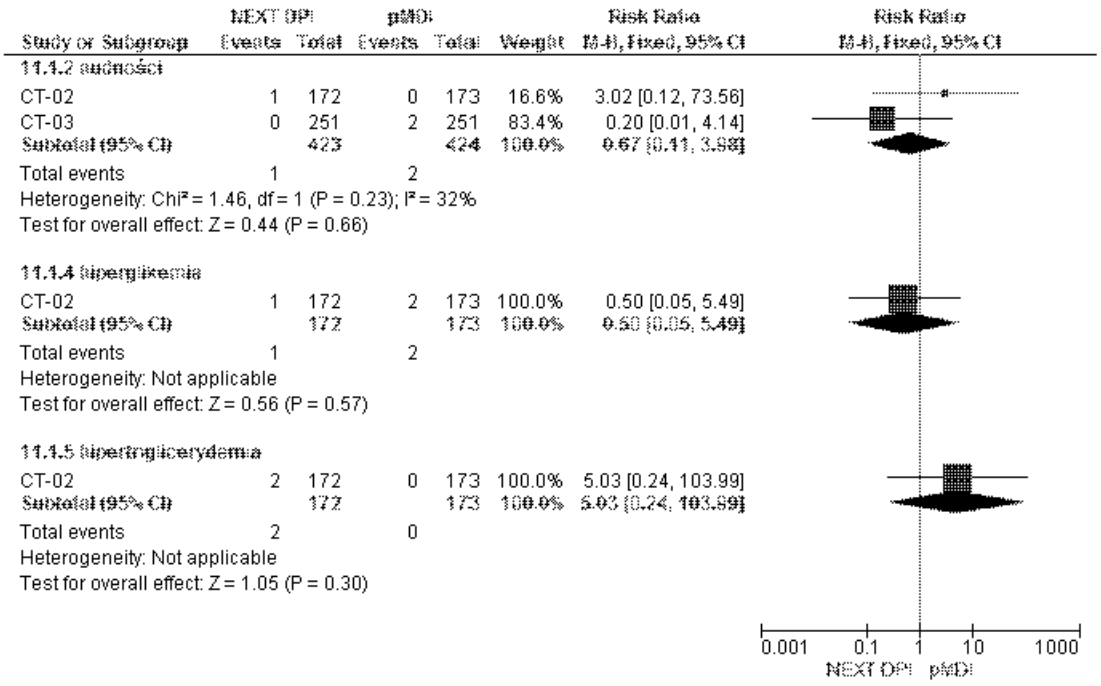
2.3.2.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania

Zatrucie pokarmowe, nudności, ból brzucha, hiperglikemia oraz hipertriglicerydemia występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d (zatrucie pokarmowe i ból brzucha nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 200/12 µg/d).

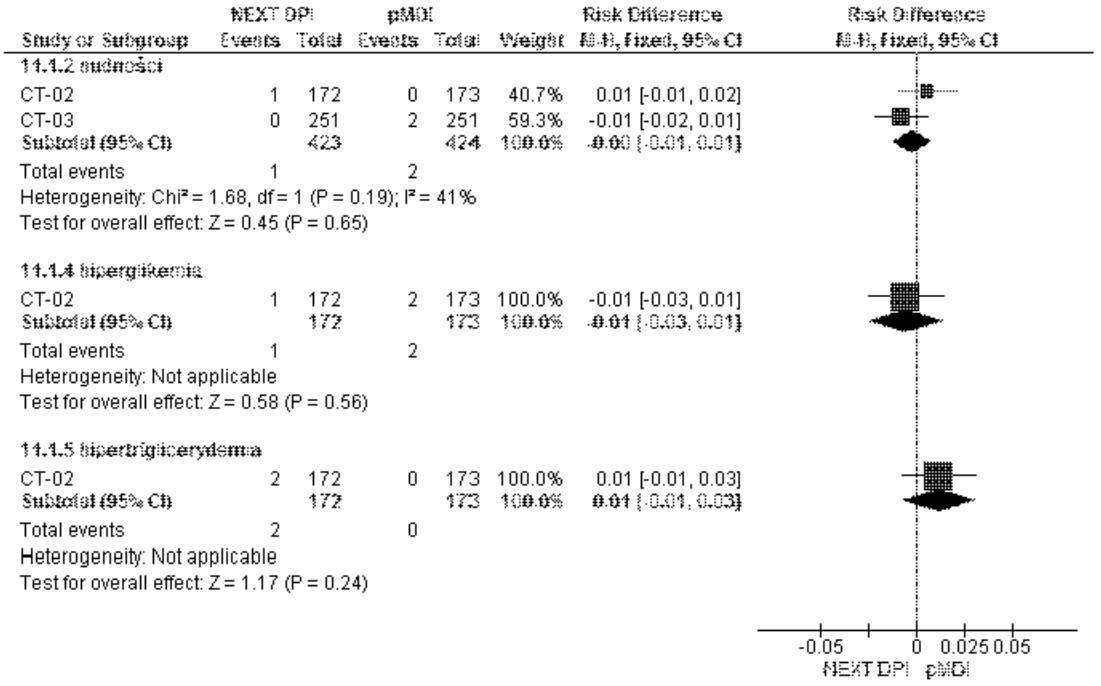
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
nudności	2	1/423 (0,2)	2/424 (0,5)	0,67 [0,11; 3,98]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
hiperglikemia	1	1/172 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 [0,05; 5,49]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
hipertriglicerydemia	1	2/172 (1,2)	0/173 (0,0)	5,03 [0,24; 103,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
zatrucie pokarmowe	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
nudności	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ból brzucha	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
hiperglikemia	1	1/177 (0,6)	1/173 (0,6)	0,98 [0,06; 15,50]	ns	-0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
hipertriglicerydemia	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

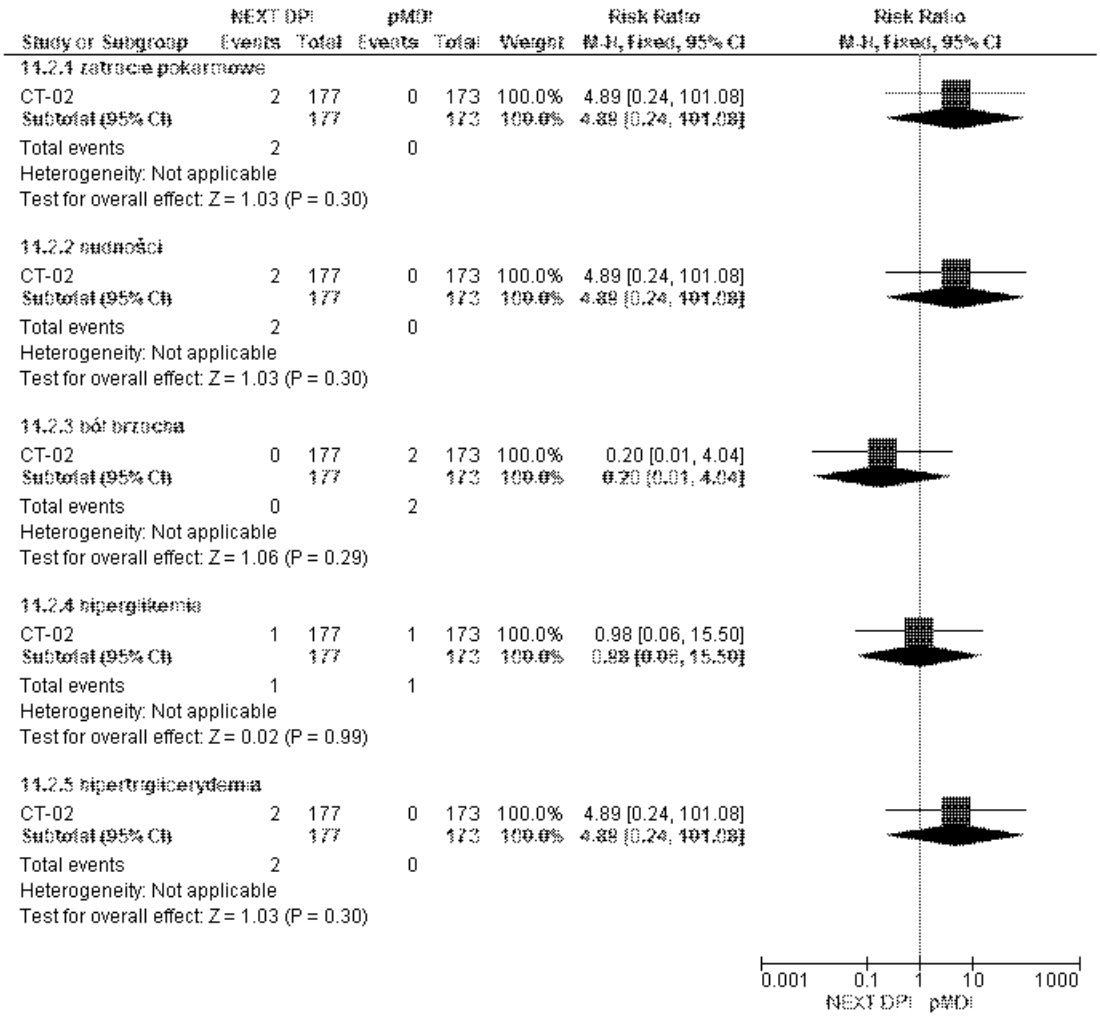
Rys. 59. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).



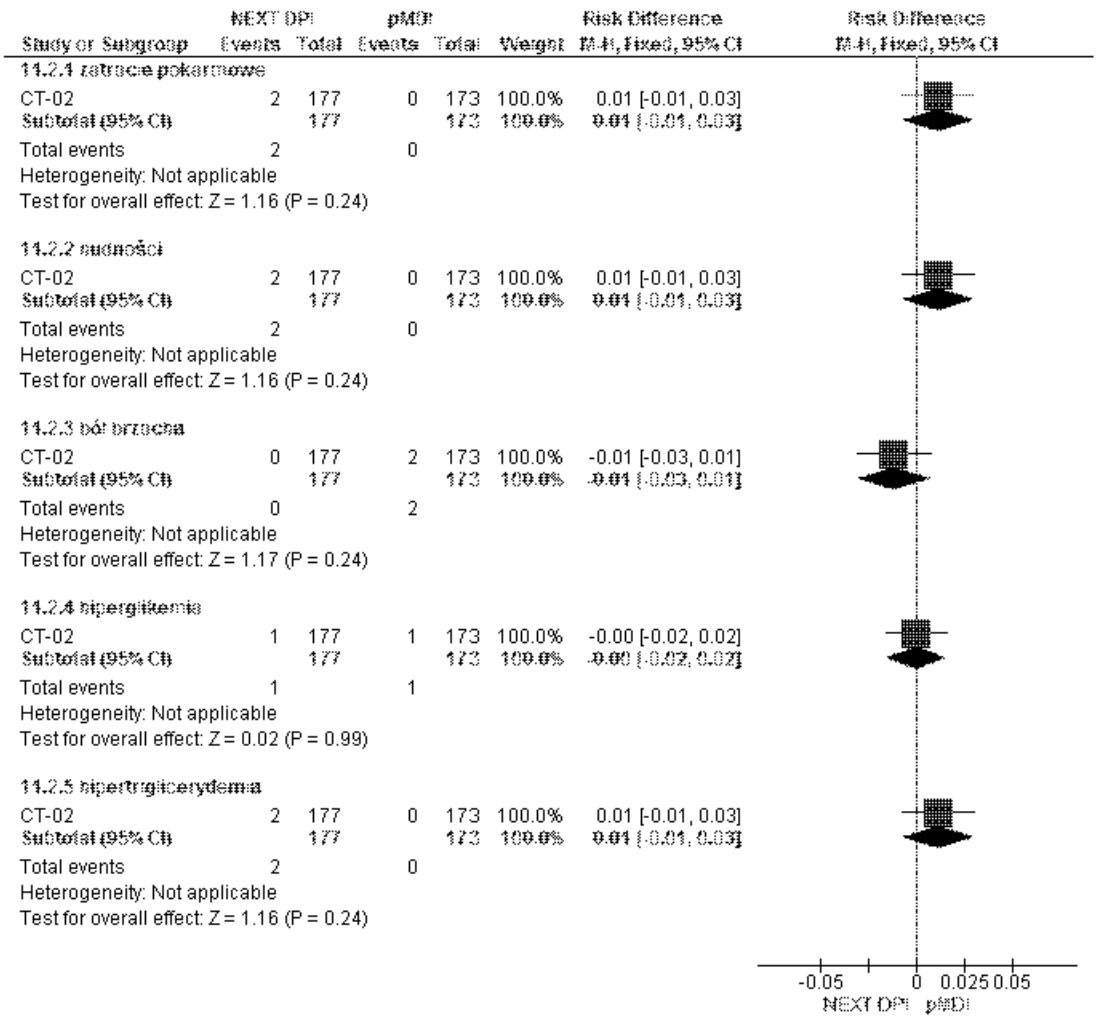
Rys. 60. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).



Rys. 61. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).



Rys. 62. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).



2.3.2.7 Infekcje

Wykazano trend w kierunku częstszego występowania nieżytu nosa w grupie BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,09 [95% CI: 0,01; 1,64], p=ns, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,002], p=0,04, NNH=na).

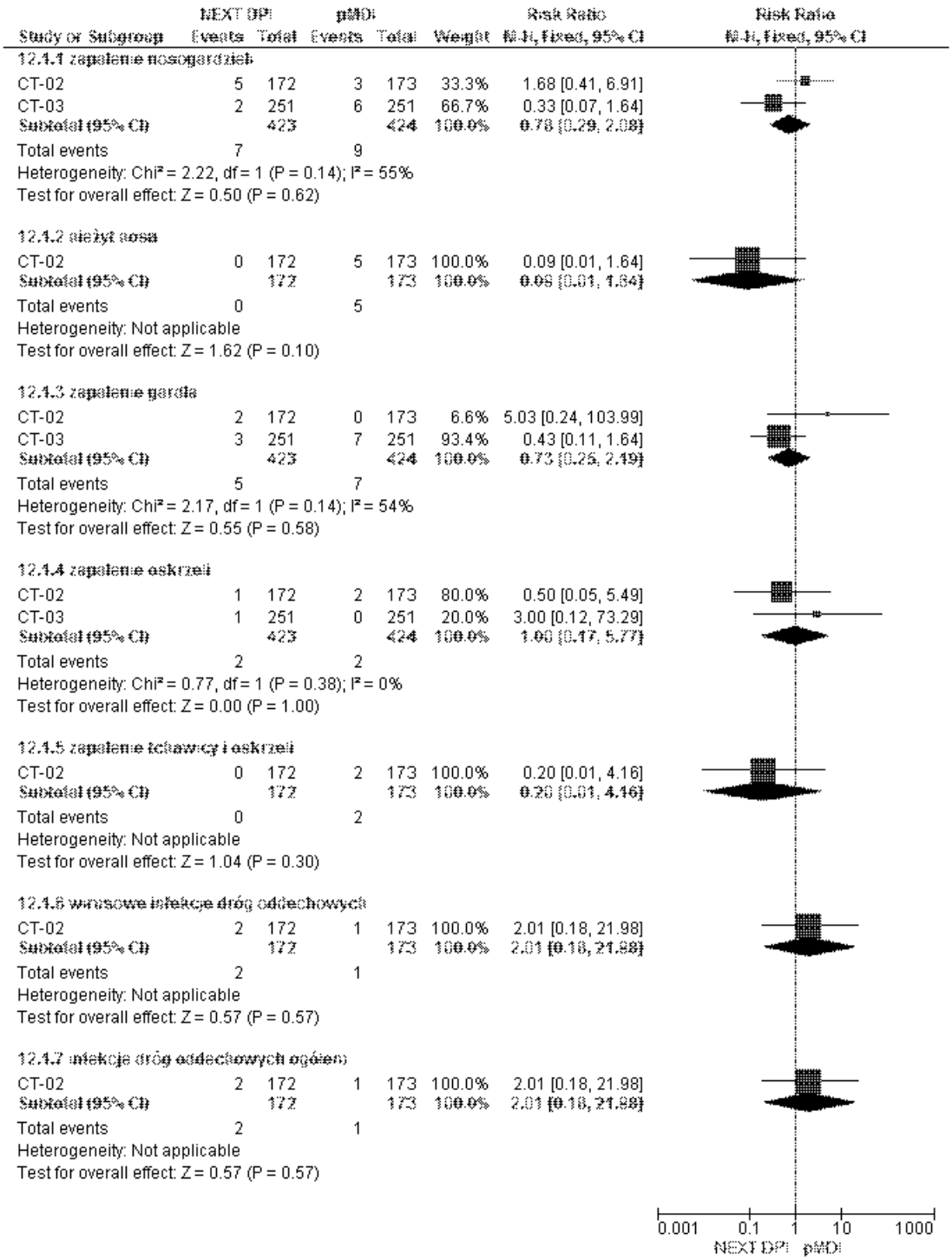
Zapalenie nosogardzieli, ostre zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie tchawicy i oskrzeli, wirusowe infekcje dróg oddechowych, infekcje dróg oddechowych ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d (ostre zapalenie zatok nie występowało u chorych przyjmujących BDP/FF w dawce 200/12 µg/d), podobnie jak nieżyt nosa u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d.

Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Infekcje.

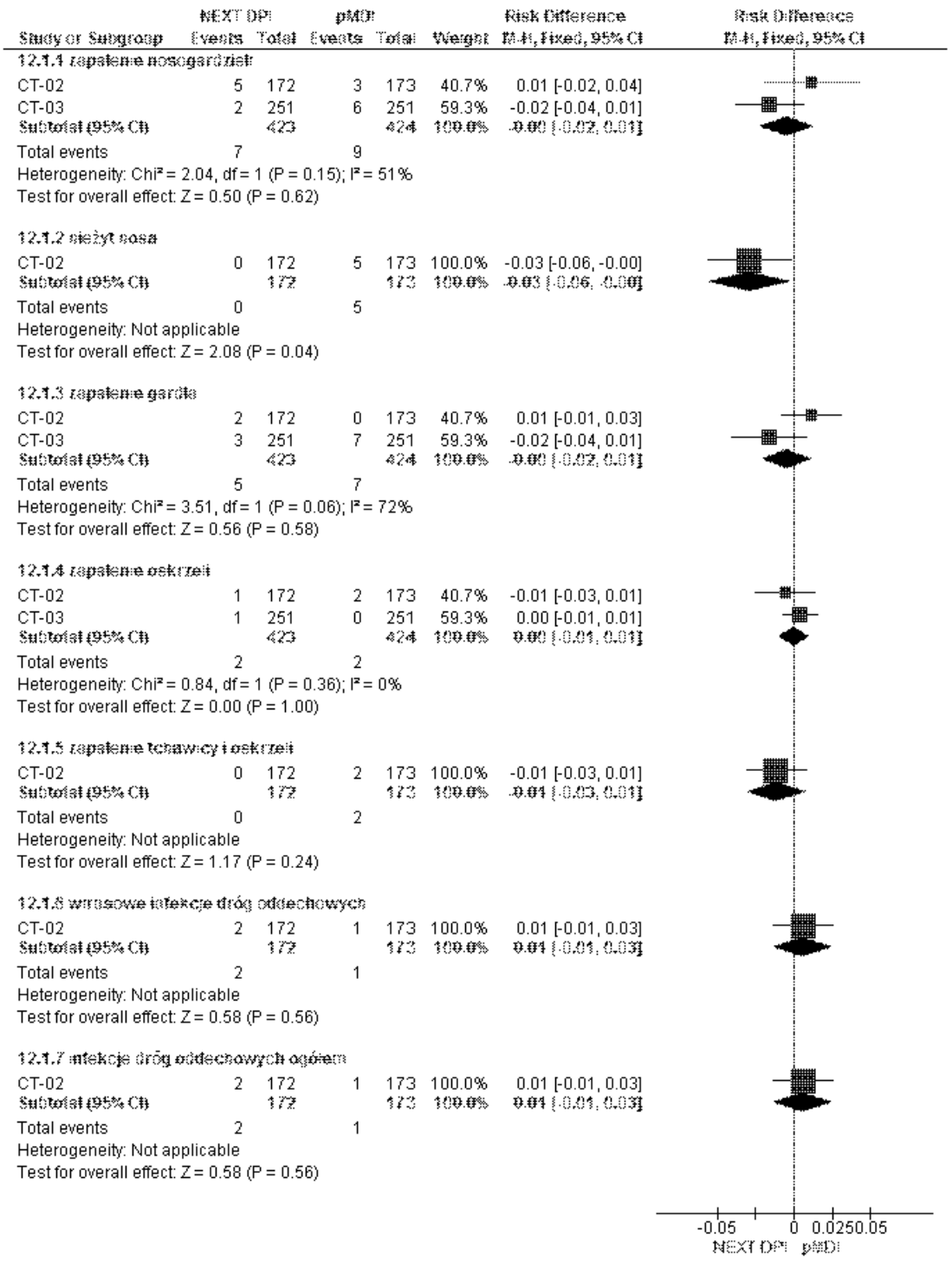
Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
zapalenie nosogardzieli	2	7/423 (1,7)	9/424 (2,1)	0,78 [0,16; 3,80]*	ns*	-0,005 [-0,03; 0,02]*	ns*	na
nieżyt nosa	1	0/172 (0,0)	5/173 (2,9)	0,09 [0,01; 1,64]	ns	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	na
zapalenie gardła	2	5/423 (1,2)	7/424 (1,7)	1,00 [0,10; 10,19]*	ns*	-0,001 [-0,03; 0,03]*	ns*	na
zapalenie oskrzeli	2	2/423 (0,5)	2/424 (0,5)	1,00 [0,17; 5,77]	ns	0,00003 [-0,01; 0,01]	ns	na
zapalenie tchawicy i oskrzeli	1	0/172 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
wirusowe infekcje dróg oddechowych	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
infekcje dróg oddechowych ogółem	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
zapalenie nosogardzieli	1	7/177 (4,0)	5/173 (2,9)	1,37 [0,44; 4,23]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
nieżyt nosa	1	1/177 (0,6)	0/173 (0,0)	2,93 [0,12; 71,50]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ostre zapalenie zatok	1	2/177 (1,1)	1/173 (0,6)	1,95 [0,18; 21,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
zapalenie gardła	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zapalenie oskrzeli	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zapalenie tchawicy i oskrzeli	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
wirusowe infekcje dróg oddechowych	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
infekcje dróg oddechowych ogółem	1	3/177 (1,7)	1/173 (0,6)	2,93 [0,31; 27,92]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

* wyniki w modelu efektów losowych.

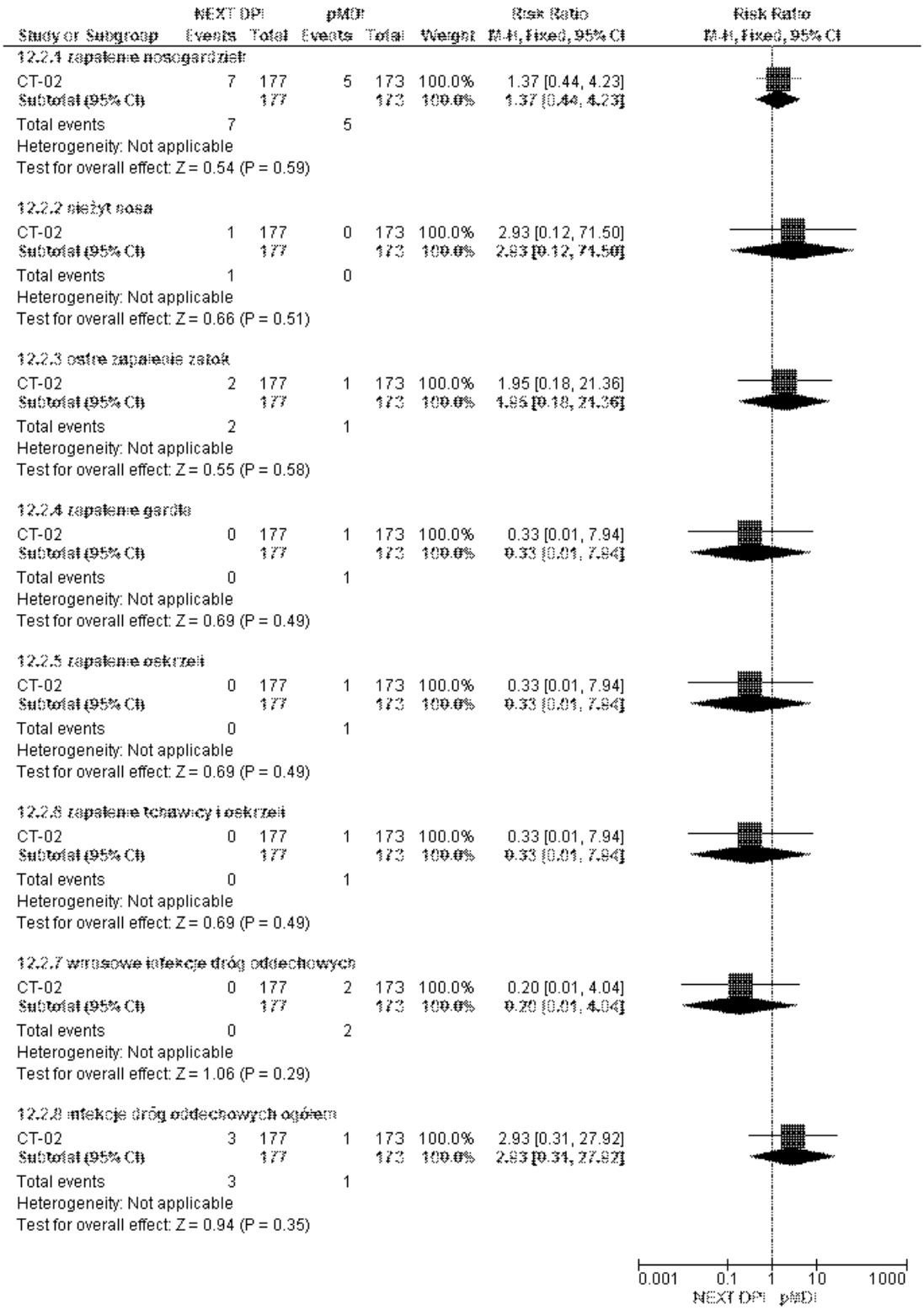
Rys. 63. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RR).



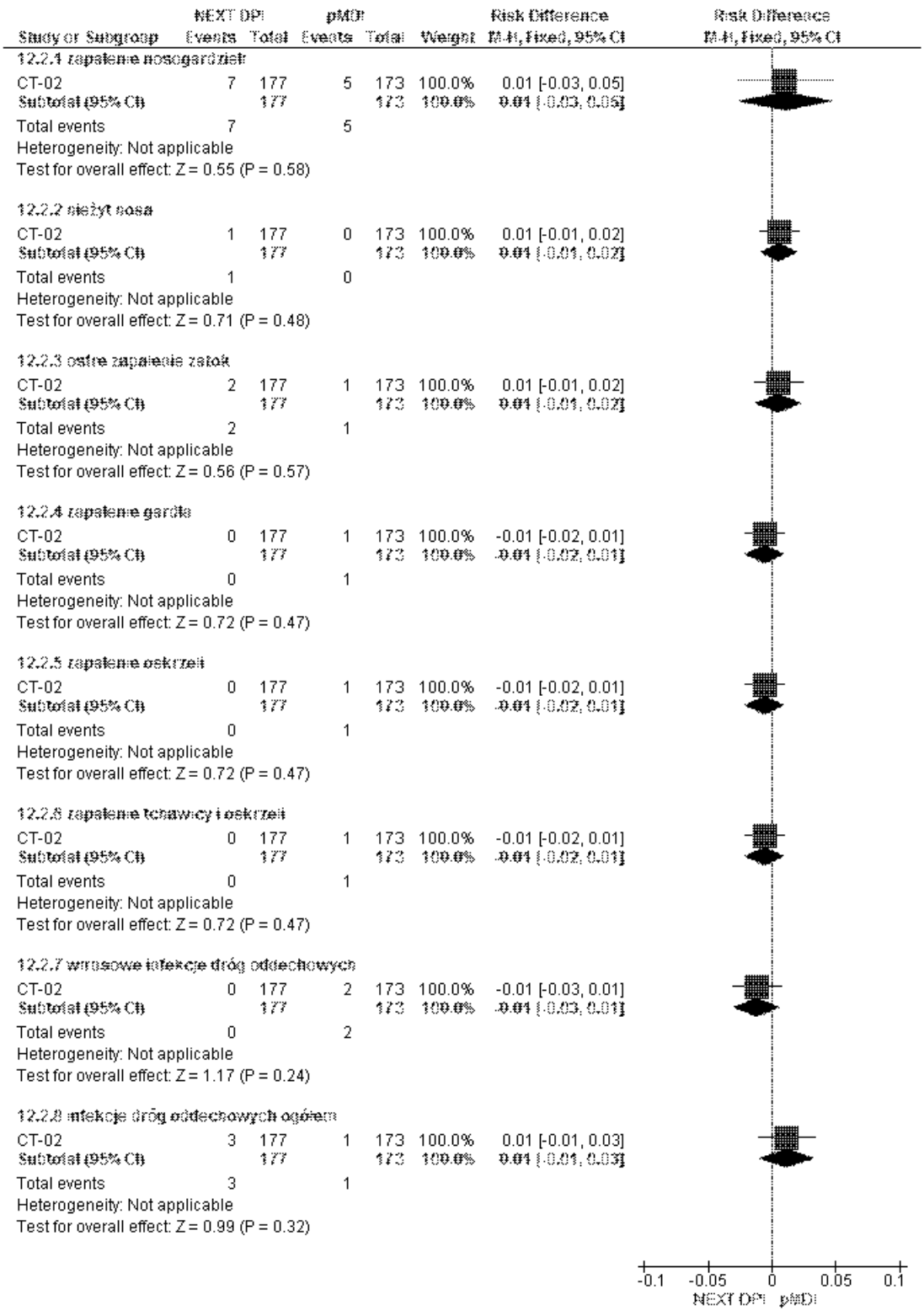
Rys. 64. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RD).



Rys. 65. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RR).



Rys. 66. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RD).



2.4 Analiza wyników efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej beklometazonu w połączeniu z formoterolem (w postaci proszku) w leczeniu astmy oskrzelowej przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 27 maja 2022 r.

Zidentyfikowano jedno badanie z zakresu efektywności praktycznej, oceniające stosowanie beklometazonu w połączeniu z formoterolem (w postaci proszku) w leczeniu astmy oskrzelowej - badanie Bakakos 2022.

2.4.1 Bakakos 2022

Badanie **Bakakos 2022** było sześciomiesięcznym, wieloośrodkowym, nieinterwencyjnym, prospektywnym otwartym badaniem obserwacyjnym, skupiającym się na zbieraniu i analizowaniu informacji od chorych na astmę, otrzymujących beklometazon 100 µg w połączniu z formoterolem 6 µg za pomocą inhalatora NEXThaler (BDP/F), będącego inhalatorem DPI. Celem badania była ocena użyteczności/zadowolenia z inhalatora NEXThaler oraz przestrzegania i stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną podczas przyjmowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS). Dane zostały zebrane od grudnia 2015 do stycznia 2017.

Do analizy włączono 661 pacjentów, którzy regularnie przyjmowali BDP/F. Szczegółową charakterystykę chorych w badaniu Bakakos 2022 przedstawiono w Tab. 54. Poczucie satysfakcji (ang. *feeling of satisfaction with inhaler*, FSI), stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) oceniane na podstawie skali Morisky'ego (samodzielna ocena przez pacjenta), kontrola astmy (oceniana wg 6-cio elementowego kwestionariusza ACQ-6), funkcjonowanie płuc oraz jakoś życia (ang. *quality of life*, QoL) - wg skróconej wersji kwestionariusza AQLQ - były oceniane na początku, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcie terapii BDP/F.

Tab. 54. Charakterystyka chorych w badaniu Bakakos 2022.

Kryterium		**n (%) (N=661)**
Płeć	Żeńska	397 (60,1)
	Męska	264 (39,9)
Wiek	< 45	274 (41,5)
	45-64	258 (39,0)
	≥ 65	129 (19,5)
Ocena BMI	Niedowaga	8 (1,2)
	Waga w normie	258 (39,0)
	Nadwaga	233 (35,2)
	Otyłość	162 (24,5)
Występowanie astmy w rodzinie	Nie	442 (66,9)
	Tak	219 (33,1)
Palenie	Nie	469 (71,0)
	Tak	192 (29,0)

Kryterium		n (%) (N=661)
Atopia w wywiadzie	Nie	418 (63,2)
	Tak	243 (36,8)
Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa	Nie	365 (55,2)
	Tak	296 (44,8)

Poczucie satysfakcji (FSI) - pierwszorzędowy punkt końcowy - oceniano za pomocą kwestionariusza składającego się z 10 pytań. Na każde z pytań pacjent mógł odpowiedzieć w 5-cio punktowej skali (5 - bardzo, 4 - dość, 3 - nieco, 2- nie bardzo, 1 - prawie wcale). Odsetek pacjentów co najmniej „dość" zadowolonych z użyteczności NEXThaler (wynik FSI-10 równy 40-50) raportowało 96,3% osób. Średni wynik FSI-10 wyniósł 46,8±4,4 po 3 miesiącach oraz 48,1±3,3 po 6 miesiącach (p<0,001). „Wysoki stopień stosowania się do zaleceń lekarza" deklarowało około 67% pacjentów po 3 miesiącach terapii oraz około 70% pacjentów po 6 miesiącach terapii (pierwszorzędowy punkt końcowy). Kontrolę astmy, stanowiącą drugorzędowy punkt końcowy, oceniano zgodnie z kwestionariuszem ACQ-6, zgodnie z którym wynik ≤0,75 świadczył o tym, że astma jest dobrze kontrolowana, 0,75 < wynik ACQ< 1,5 sugerował że astma jest częściowo kontrolowana oraz wynik ACQ ≥ 1,5 świadczył o braku kontroli astmy. Odsetek pacjentów, których astma na początku badania była niekontrolowana (wg ACQ-6) zmniejszył się z 79,1% na 22,3% po 3 miesiącach oraz do 6,7% po 6 miesiącach. Znaczącą poprawę zaobserwowano również w całkowitym wyniku AQLQ, przewidywanym FEX1% oraz ograniczeniu stosowania leków ratunkowych.

Podsumowując wyniki badania Bakakos 2022, stosowanie urządzenia NEXThaler, zawierającego kombinację beklometazonu i formoterolu związane jest z wysokim poziomem satysfakcji oraz z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z astmą, niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów.

2.5 Dyskusja i ograniczenia

2.5.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy.

27 maja 2022 r. wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz strony internetowej producenta leku (www.chiesigroup.com). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu nie zidentyfikowano opublikowanych badań RCT oraz opracowań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego, w związku z czym do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono badania, których raporty otrzymano od Wnioskodawcy. Ze względu na dostęp do pełnych raportów z randomizowanych badań klinicznych nie poszukiwano doniesień z niższego poziomu wiarygodności. Jakość badań pierwotnych

oceniano przy pomocy skali RoB2 i Cochrane. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do analizy włączono 2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (N=1199) w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2-agonisty) oraz 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji.

Leki podawano zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL obu preparatów, tj. jedna inhalacja dwa razy na dobę (BDP/FF 200/12 µg/d) oraz dwie inhalacje dwa razy na dobę (BDP/FF 400/24 µg/d). Nie przekroczono maksymalnej dawki dobowej zdefiniowanej w ChPL wynoszącej cztery inhalacje na dobę [ChPL Fostex NEXThaler®].

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego ß2-agonisty) jest wysoka - ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen wg narzędzia RoB2 Cochrane oraz skali Cochrane było niskie. W raportach z badań klinicznych dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również zaślepienia badania i utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

W dostępnych raportach z badań klinicznych przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. Badania były badaniami *non-inferiority*, których celem było wykazanie, że BDP/FF NEXT DPI jest nie gorszy niż BDP/FF pMDI. W badaniu CT-02 dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy obliczonej na podstawie analizy kowariancji ANCOVA pomiędzy BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia powinna wynosić ≥-0,2 l dla obu porównań, tj. BDP/FF NEXT DPI (200/12 µg/d) vs BDP/FF pMDI (200/12 µg/d) oraz BDP/FF NEXT DPI (400/24 µg/d) vs BDP/FF pMDI (400/24 µg/d). W badaniu CT-03 dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy obliczonej na podstawie analizy kowariancji ANCOVA pomiędzy BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia powinna wynosić ≥-0,15 l/min dla porównania BDP/FF NEXT DPI (200/12 µg/d) vs BDP/FF pMDI (200/12 µg/d).

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion. Z kolei, charakterystyka chorych pomiędzy badaniami różniła się znacznie. W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV_1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25).

Okres leczenia również znacznie różnił się pomiędzy badaniami: 12 tygodni w badaniu CT-02 vs 8 tygodni w badaniu CT-03. Czas trwania okresu wstępnego oraz obserwacji po podaniu

ostatniej dawki leku również był różny: odpowiednio 2 tyg. vs 4 tyg. oraz 2 tyg. vs 1 tydz. W badaniu CT-02 w okresie wstępnym chorzy kontynuowali dotychczasową terapię, podczas gdy w badaniu CT-03 w okresie wstępnym chorzy przyjmowali BDP/FF pMDI.

Pomimo wskazanej powyżej heterogeniczności badań, wyniki metaanalizowano, przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu terapeutycznego leków, który jest niezależny od charakterystyki chorych.

W ocenie bezpieczeństwa domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy I^2>75% wyniki analizowano w podgrupach.

W ocenie skuteczności wykorzystano losowy model danych (ang. *random effect model*) ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami.

W badaniach CT-02 i CT-03 w analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono co najmniej raz którykolwiek z parametrów skuteczności po wizycie początkowej (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*), natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*). Dodatkowo, pierwszorzędowe punkty końcowe oceniono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności włączono 1 196 chorych, z czego 424 chorych przyjmowało BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d, 424 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d, 176 chorych - BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d, 172 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 197 chorych, z czego 423 chorych przyjmowało BDP/FF NEXT DPI w dawce 200/12 µg/d, 424 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d, 177 chorych - BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d, 173 chorych - BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

W ocenie skuteczności uwzględniono zarówno średnie skorygowane obliczone przez autorów raportów za pomocą analizy kowariancji ANCOVA, jak i średnie nieskorygowane, które posłużyły do przeprowadzenia metaanaliz w programie RevMan.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) w którymkolwiek ramieniu badania CT-02 lub CT-03 z częstością powyżej 1%.

W obu badaniach, w oparciu o wyniki porównania w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia w badaniu CT-02 oraz zmiany średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia, potwierdzono hipotezę *non-inferiority*, zgodnie z którą BDP/FF NEXT DPI jest nie gorszy niż BDP/FF pMDI. Pomimo, że wzrost średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie BDP/FF pMDI

w porównaniu do grupy BDP/FF NEXT DPI dla dawki 200/12 µg/d, nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy *non-inferiority*.

Zmiany średniej wartości PEF, FVC, $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano, PEF przed podaniem dawki wieczorem, średniej dobowej zmienności PEF, średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy, odsetka dni bez objawów astmy, odsetka dni z astmą kontrolowaną, średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ), średniego dobowego zużycia leków doraźnych, odsetka dni bez leczenia doraźnego, odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowych do końca leczenia oraz od wartości wyjściowych przez cały okres leczenia wskazują na porównywalną skuteczność BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Wnioski te dodatkowo potwierdzają wyniki porównania BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 oraz FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej), a także porównanie odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia oraz odsetka chorych, u których wystąpiły umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia astmy w czasie trwania leczenia.

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w odniesieniu do punktów końcowych takich jak TEAEs łącznie, ciężkie TEAEs, poważne TEAEs oraz TEAEs powodujące przerwanie leczenia, nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu krążenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, metabolizmu i odżywiania, zakażeń i infekcji była porównywalna w obu grupach.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa - wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością poniżej 5%, z wyjątkiem bradykardii zatokowej w ramieniu BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d (5,2%).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

Wyniki badania dotyczącego efektywności praktycznej (Bakakos 2022) potwierdzają ponadto, że stosowanie urządzenia NEXThaler, zawierającego kombinację beklometazonu i formoterolu związane jest z wysokim poziomem satysfakcji oraz z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z astmą, niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów.

W niniejszej analizie wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo połączenia beklometazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji oraz aerozolu inhalacyjnego, które aplikowano za pomocą dwóch różnych inhalatorów: odpowiednio NEXT DPI i pMDI. Rodzaj zastosowanego w badaniu klinicznym inhalatora zazwyczaj nie ma znaczenia, gdyż

kwalifikowani są wyłącznie chorzy odpowiednio przeszkoleni, z praktyczną umiejętnością użytkowania wszystkich inhalatorów stosowanych w badaniu, jednak w rzeczywistej praktyce klinicznej właściwy dobór inhalatora ma istotny wpływ na skuteczność terapii.

Inhalatory różnią się między sobą parametrami technicznymi oraz ważnymi z punktu widzenia chorego - parametrami użytkowymi, takimi jak zewnętrzne cechy fizyczne, sposób uwalniania leku, opór wewnętrzny urządzenia, zakres optymalnego przepływu wdechowego, obecność nośnika, liczba zawartych lub ładowanych dawek leku oraz możliwość kontroli liczby dawek leku pozostających w inhalatorze. Konstrukcja urządzenia wpływa na wielkość i charakter depozycji płucnej, a tym samym skuteczność kliniczną inhalowanych leków. Cechy fizyczne, użytkowe oraz bezpośrednio związane z techniką inhalacji wpływają na zdolność do prawidłowego użycia, preferencję oraz adherencję chorego, przez co w znacznym stopniu decydują o akceptacji terapii inhalacyjnej oraz ścisłym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (*compliance*), co z kolei w istotnym stopniu wpływa na satysfakcję ze stosowanej terapii oraz warunkuje skuteczność długotrwałego leczenia wziewnego astmy [Anderson 2005, Dolovich 2005]. W badaniu Linnane 2012, w oparciu o dane 66 pacjentów bez doświadczenia w stosowaniu inhalatorów DPI wykazano, że istotnie statystycznie większy odsetek chorych potrafiło prawidłowo wykonać inhalację oraz szybciej opanowało technikę inhalacji za pomocą NEXThaler®, jak również istotnie statystycznie większy odsetek chorych preferowało i uznało NEXThaler® jako najłatwiejszy w użyciu w porównaniu do Diskus® oraz Turbuhaler® [Linanne 2012].

W badaniu Morice 2007 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (DPI) oraz budezonidu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (MDI). Wyniki dla dwóch punktów końcowych (odsetek dni bez objawów astmy oraz odsetek dni z astmą kontrolowaną) były istotnie statystycznie lepsze w grupie DPI niż MDI, co według autorów publikacji mogło mieć związek z większym stopniem depozycji leku w płucach - zgodnie z niektórymi doniesieniami, stopień depozycji leku w płucach jest 2-3-krotnie większy w przypadku zastosowania inhalatora DPI w porównaniu do pMDI [Morice 2007].

Skuteczność terapii z użyciem inhalatorów zależy zatem nie tylko od właściwości zastosowanych substancji czynnych, ale również od stopnia depozycji leku w płucach, na co bezpośredni wpływ ma technika inhalacji. Możliwość wyboru postaci leku, a tym samym typu inhalatora, zgodnie z indywidualnymi umiejętnościami i preferencjami chorego, może istotnie wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo terapii u poszczególnych pacjentów z astmą, poprzez zwiększenie *compliance* i satysfakcji ze stosowanej terapii, co warunkuje skuteczność długotrwałego leczenia wziewnego astmy.

2.5.2 Zidentyfikowane ograniczenia

2.5.2.1 Ograniczenia analizy

Podczas wyszukiwania i selekcji badań nie zidentyfikowano opublikowanych badań RCT oraz opracowań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Do analizy włączono 2 nieopublikowane raporty z randomizowanych badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę, porównujące beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji z beklometazonem w połączeniu

z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego. Brak publikacji wyników badań, przy dostępności pełnych raportów, jest jednak ograniczeniem bezprzedmiotowym.

2.5.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion, jednak charakterystyka chorych pomiędzy badaniami różniła się znacznie. W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV_1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25). W związku z powyższym, średnia wartość FEV_1 na początku badania CT-02 wynosiła ok. 2 l, natomiast CT-03 – ok. 3 l, średnia wartość FVC na początku badań - odpowiednio ≤3 l oraz ≥4 l, średnia wartość PEF rano i wieczorem - odpowiednio >300 l/min oraz >400 l/min, dobowa zmienność PEF - odpowiednio 12 i 8, natomiast średni wynik kwestionariusza ACQ – odpowiednio 2,5 i 0,45. Ponadto, w badaniu CT-02 w większości krajów dopuszczono możliwość kwalifikacji chorych w wieku ≥12 lat (jedynie w ośrodkach w Niemczech, Węgrzech i Rosji kwalifikowano chorych w wieku ≥18 lat), którzy stanowili 23,3% populacji w tym badaniu, podczas gdy w badaniu CT-03 kwalifikowano wyłącznie chorych w wieku ≥18 lat, co spowodowało wyższą średnią wieku populacji ogólnej (44 lata w badaniu CT-03 vs 40 lat w badaniu CT-02).

Okres leczenia znacznie różnił się pomiędzy badaniami: 12 tygodni w badaniu CT-02 vs 8 tygodni w badaniu CT-03. Czas trwania okresu wstępnego oraz obserwacji po podaniu ostatniej dawki leku również był różny: odpowiednio 2 tyg. vs 4 tyg. oraz 2 tyg. vs 1 tydz. W badaniu CT-02 w okresie wstępnym chorzy kontynuowali dotychczasową terapię, podczas gdy w badaniu CT-03 w okresie wstępnym chorzy przyjmowali BDP/FF pMDI.

Pomimo wskazanej powyżej heterogeniczności badań, wyniki metaanalizowano, przyjmując założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu terapeutycznego leków, który jest niezależny od charakterystyki chorych.

W ocenie bezpieczeństwa domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy I^2>75% wyniki analizowano w podgrupach.

W ocenie skuteczności wykorzystano losowy model danych (ang. *random effect model*) ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami.

W badaniach CT-02 i CT-03 w analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono co najmniej raz którykolwiek z parametrów skuteczności po wizycie początkowej (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*), natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *safety population*).

2.5.3 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania skojarzenia beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 2 badania randomizowane i 1 badania dotyczące efektywności praktycznej. Nie zidentyfikowano badań opracowań wtórnych.

W analizie zastosowano pierwszorzędowe punkty końcowe tj.: zmianę średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia oraz zmianę średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. Pomiary dotyczące FEV_1 są zalecane przez EMA jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badanich z udziałem dorosłych pacjentów z astmą [EMA 2015].

Włączone do analizy badania RCT zostały ocenione wg skali Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego. Badanie obserwacyjne oceniono na 7/8 punktów w skali NICE. Świadczy to o jego wysokiej jakości.

Przedstawione wyniki badań RCT pochodzą w większości z badań nieopublikowanych, z tego względu siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 55. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki [95%CI], p	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia											
2 (RCT)*	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Brak	419/834	415/834	-0,04^ [-0,14; 0,06]; 0,41	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯
2 (RCT)**	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Brak	175/345	170/345	-0,07 [-0,16; 0,02]; 0,14	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯
Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia											
2 (RCT)*	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Dane z badań nieopublikowanych	Brak	362/711	349/711	-1,71^ [-6,12; 2,69]; 0,45	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯
2 (RCT)**	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Dane z badań nieopublikowanych	Brak	251/502	251/502	-2,09 [-14,88; 10,70]; 0,75	Krytyczna (8)	⨁⨁⨁◯

*dane dla BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d; ** dane dla BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d; ^ wynik metaanalizy.

2.6 Wnioski

Na podstawie 2 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego $ß_2$-agonisty).

W obu badaniach, w oparciu o wyniki porównania w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia w badaniu CT-02 oraz zmiany średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia, potwierdzono hipotezę *non-inferiority*, zgodnie z którą BDP/FF NEXT DPI jest nie gorszy niż BDP/FF pMDI. Pomimo, że wzrost średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do grupy BDP/FF NEXT DPI dla dawki 200/12 µg/d, nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy *non-inferiority*.

Zmiany średniej wartości PEF, FVC, $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano, PEF przed podaniem dawki wieczorem, średniej dobowej zmienności PEF, średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy, odsetka dni bez objawów astmy, odsetka dni z astmą kontrolowaną, średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ), średniego dobowego zużycia leków doraźnych, odsetka dni bez leczenia doraźnego, odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowych do końca leczenia oraz od wartości wyjściowych przez cały okres leczenia wskazują na porównywalną skuteczność BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

Powyższe wnioski dodatkowo potwierdzają wyniki porównania BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 oraz FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej), a także porównanie odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia oraz odsetka chorych, u których wystąpiły umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia astmy w czasie trwania leczenia.

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w odniesieniu do punktów końcowych takich jak TEAEs łącznie, ciężkie TEAEs, poważne TEAEs oraz TEAEs powodujące przerwanie leczenia, nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu krążenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, metabolizmu i odżywiania, zakażeń i infekcji była porównywalna w obu grupach.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa - wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością poniżej 5%, z wyjątkiem bradykardii zatokowej w ramieniu BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d (5,2%).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

3 POChP

3.1 Metodyka

3.1.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 20.05.2022.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 56, Tab. 57, Tab. 58, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 56. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z POChP zgodnie z ChPL	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Fostex NEXThaler® (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - DPI	Preparat Fostex NEXThaler® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Fostex® (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - MDI Placebo lub inny komparator na użytek porównania pośredniego	Preparat Fostex® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Punkty końcowe	Skuteczność: • ocena zmian parametrów spirometrycznych, zwłaszcza FEV_1; • zmiana pod względem objawów, szczególnie duszności oraz zaostrzeń; • przestrzeganie założeń terapii przez pacjenta; Bezpieczeństwo: • wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji); • w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu; Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 57. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 58. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, real world evidence*): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.1.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (K.G.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych[**]. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

3.1.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[††]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

[**] http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

[††] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3.1.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p-value oraz wartości NNTB. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych, przyjmowano dane z publikacji i przedstawiano je w formie tabelarycznej lub opisowej.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365 oraz programu Review Manager.

3.1.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabeli oraz omówiono w tekście. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja *as treated*).

Do wykonania opracowania użyto arkusza Microsoft Excel 365.

3.2 Wyniki przeglądu systematycznego

3.3 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.3.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii preparatem złożonym beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2.

W toku przeszukiwań baz danych 246 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 29 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 1 RCT i 4 obserwacyjne badania kliniczne dotyczące zastosowania preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu włączono:

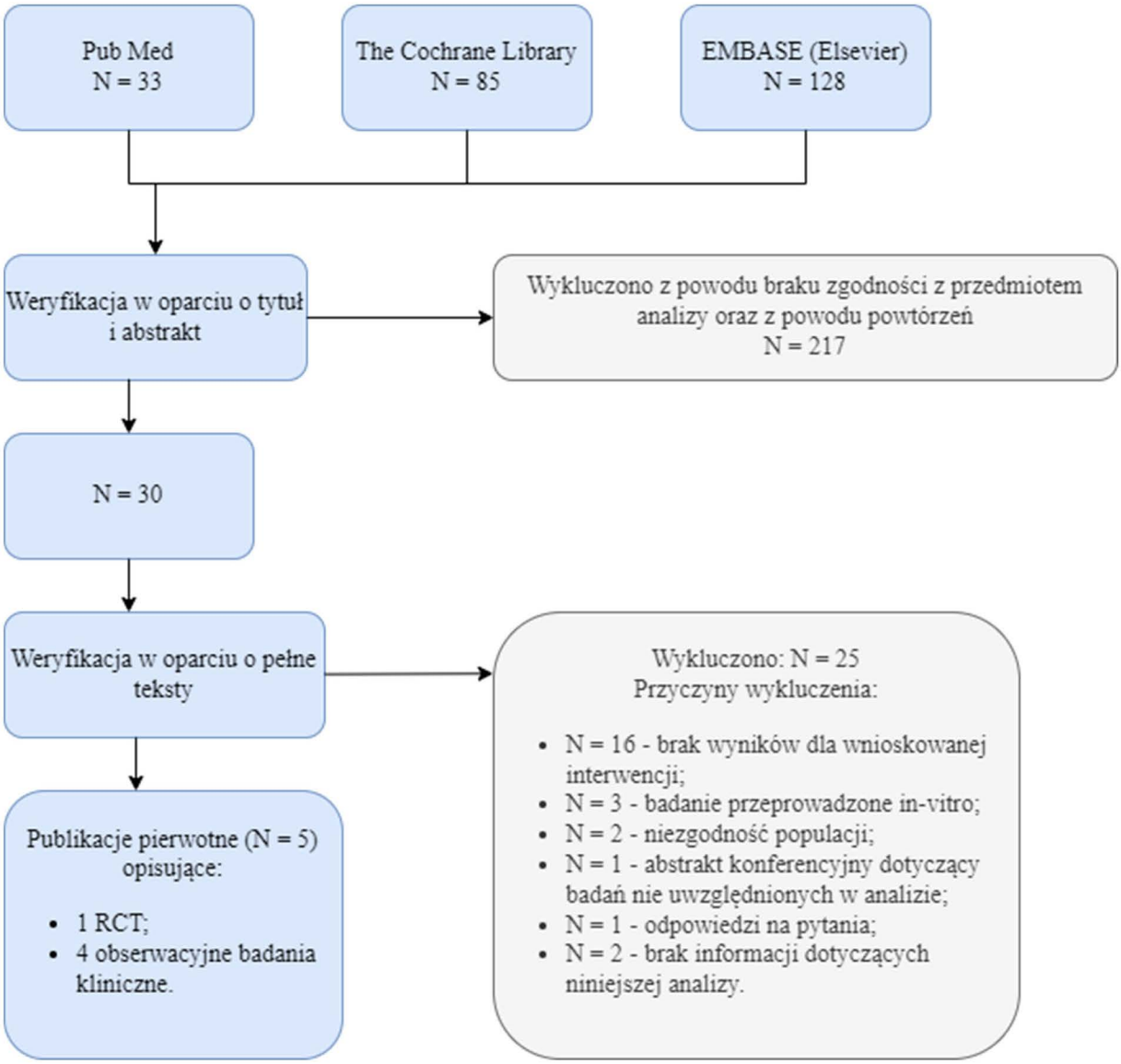
- badanie RCT:
    - Singh 2017,

- obserwacyjne badania jednoramienne:
    - Virchow 2018,
    - Sergio 2011,
    - Chetta 2021,
    - Pisi 2021.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 67.

Rys. 67 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA [Moher 2009].



3.3.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.G., M.D.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 246 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 3 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

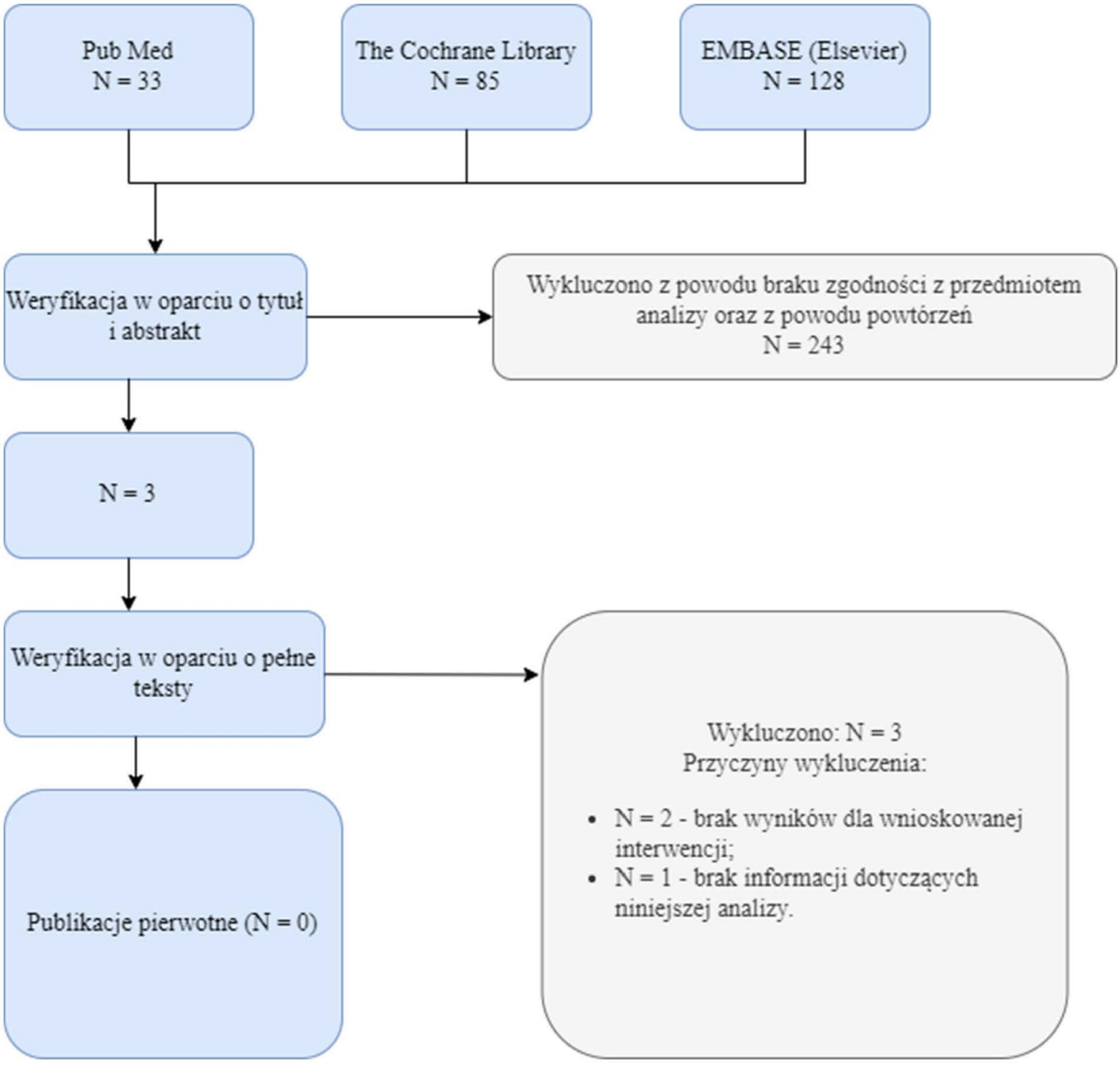
Nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej zastosowania preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac

przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 68.

Rys. 68 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA [Moher 2009].



3.3.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 3.1.2), w toku przeszukiwań baz danych 246 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

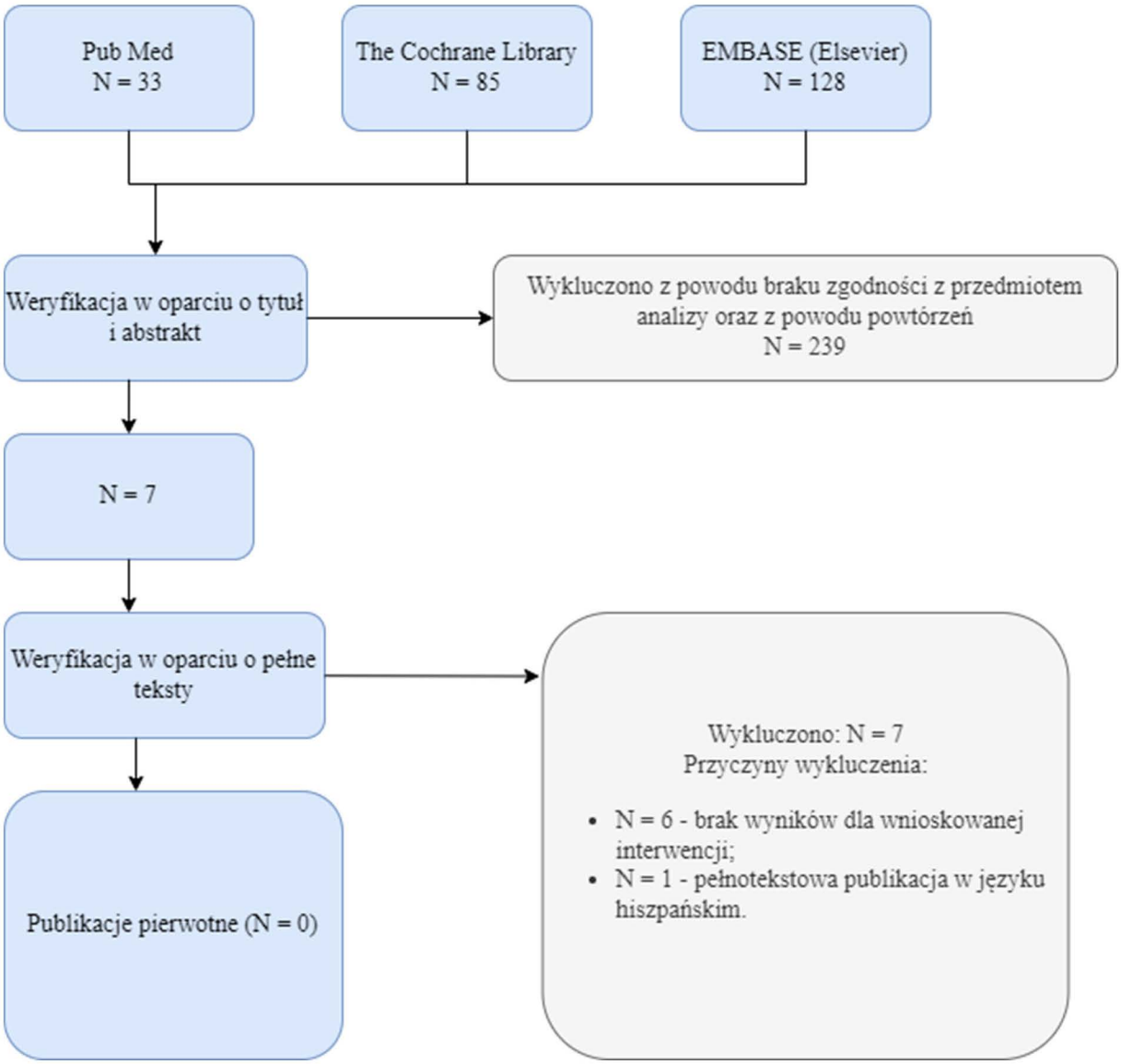
Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej zastosowania preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 69.

Rys. 69 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [Moher 2009].



3.4 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 3.1.2 w Tab. 57. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

3.5 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 5 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 59 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 59. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: Singh 2017 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	**Badanie 3 fazy:** Randomizowane, częściowo zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe badanie crossover **Interwencja:** BDP/FF DPI 100/6 µg **Komparatory:** BDP/FF pMDI 100/6 µg DPI placebo **Czas obserwacji:** 42 dni (14 dni fazy wstępnej, następnie 5 wizyt z minimum 7 dniowym okresem wypłukania po wizycie) **Hipoteza:** Non-inferiority	**Kryteria włączenia** Dorośli mężczyźni i kobiety (≥ 40 i ≤ 75 lat). Pacjenci ambulatoryjni z rozpoznaniem umiarkowanej/ciężkiej stabilnej POChP, zgodnie z wytycznymi GOLD (aktualizacja 2013), co najmniej w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową. FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ≥ 40 i < 80% przewidywanej wartości prawidłowej oraz FEV1/FVC < 0,7, po 4 inhalacjach (4 × 100 µg) salbutamolu pMDI; Kobiety musiały być w wieku niepłodnym, stosując co najmniej jedną dopuszczalną metodę antykoncepcji, lub mieć abstynencję seksualną, od badania przesiewowego do końca badania; Umiejętność korzystania z pMDI (zweryfikowane podczas badania przesiewowego za pomocą monitora inhalacji aerozolowej [AIM, Vitalograph®] i urządzeń DPI (zweryfikowane podczas badania przesiewowego za pomocą In-Check DIAL [Clement Clarke International, Essex, Wielka Brytania]) Diskus® ustawionego na odporność); Postawa kooperatywna w zgodzie z procedurami badania; Obecny lub były palacz co najmniej 10 paczek/rok, gdzie jeden paczkorok odpowiada 20 papierosom dziennie przez 1 rok. Jeżeli badani przeszli terapię rzucenia palenia, musiała ona zostać zakończona 3 miesiące przed wizytą przesiewową, a status palenia miał nie zmieniać się między wizytą przesiewową badanych a ostatnią wizytą badawczą. **Kryteria wykluczenia** Znane zaburzenie układu oddechowego (inne niż POChP), aktualne rozpoznanie astmy lub alergiczny nieżyt nosa w wywiadzie; Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; Zaostrzenie POChP wymagające ogólnoustrojowych steroidów i/lub antybiotyków lub infekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania; Potas w surowicy <3,5 mmol/l;	**Pierwszorzędowy** Średnia częstość akcji serca po 4h (HR_{0-4h}) **Pozostałe** Średni HR po 12h (HR_{0-12h}), Szczytowy HR (oceniane podczas pierwszych 4 godzin po podaniu) i indywidualny punkt czasowy; Odstęp QTcF, indywidualny punkt czasowy i częstość występowania podwyższonych wartości oraz klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych; SBP i DBP po 12h (AUC_{0-12h}); Potas i glukoza (AUC_{0-4h}); Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana niewydolność serca lub niestabilna dusznica bolesna, nieprawidłowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram, odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (QTcF) > 450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet, rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) > 90 mmHg, skurczowe ciśnienie krwi (SBP) > 160 mmHg lub stosowanie leków antyarytmicznych na serce; Niestabilna współistniejąca choroba, która w ocenie badacza może zakłócać wyniki badania; **Liczba pacjentów** N= 49 (ITT) Interwencja: n= 49 Komparatory: n= 49	
Akronim badania: Virchow 2018 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	**Badanie 3 fazy:** Nierandomizowane, otwarte, niekontrolowane badanie **Interwencja:** Stała kombinacja BDP/FF znakowana radioaktywnie ^{99m}Technetium (^{99m}Tc), dostarczana przez urządzenie NEXThaler **Komparator:** Nie dotyczy **Czas obserwacji** 2 dni **Hipoteza** Nie dotyczy	**Kryteria włączenia:** Populacja zdrowa i z astmą: Kobiety i mężczyźni 21-65 lat; Niepalący lub byli palacze przez co najmniej 1 rok (poprzednia historia palenia <5 paczkolat); Umiarkowana przewlekła lub ciężka przewlekła astma, FEV1 między 30% a 80% wartości należnej przed rozszerzeniem oskrzeli i odwracalność FEV1 ≥12% i co najmniej 200 ml wartości początkowej 15 minut po inhalacji 200 µl salbutamolu. Populacja z POChP: Kobiety i mężczyźni 40-70 lat; Historią palenia od co najmniej 10 paczkolat; FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na poziomie od 30% do 50% przewidywanych wartości, FEV1/FVC po leczeniu rozszerzającym oskrzela ≤0,70 **Kryteria wykluczenia:** Klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne; Klinicznie istotne i niekontrolowane zaburzenia serca, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologiczne, metaboliczne, neurologiczne lub psychiatryczne; Zmiana dawki lub rodzaju leków na astmę/POChP w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową; Zaostrzenie choroby w ciągu ostatnich 4 tygodni; **Liczba pacjentów:** N= 30 (ITT) Interwencja: n= 30 Komparator: Nie dotyczy	**Pierwszorzędowy:** Śródpłucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki) **Pozostałe:** Osadzanie poza klatką piersiową; Ilość wydychanego BDP/FF; Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) jako wskaźnik regionalnego osadzania w płucach; Wariancja liczby pikseli (VAR) jako wskaźnik jednorodności osadzanie się w płucach; Odkładanie się leku w stosunku do dawki nominalnej; Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T); Stosunek osadzania pośredniego do całkowitego (I/T); Stosunek osadzania obwodowego do całkowitego (P/T)
Akronim badania: Chetta 2021 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	**Badanie IIa fazy:** Otwarte, jednoramienne, jednoośrodkowe badanie **Interwencja:** Nexthaler placebo **Komparator:** Nie dotyczy **Czas obserwacji:** 1 dzień **Hipoteza:** Nie dotyczy	**Kryteria włączenia:** Astma: Pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni; Kobiety i mężczyźni ≥ 18 lat; Kliniczna diagnoza astmy według wytycznych GINA (2011) Umiejętność posługiwania się DPI; COPD: Pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni; Kobiety i mężczyźni ≥ 40 lat; Udokumentowana diagnoza kliniczna (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) POChP z różnym stopniem ograniczenia przepływu powietrza w oparciu o spirometryczną klasyfikację ciężkości choroby zgodnie z wytycznymi GOLD 2013 (zaktualizowane); Historia palenia od co najmniej 10 paczkolat (paczkolat = liczba paczek papierosów dziennie razy liczba lat) - obecni i byli palacze;	**Pierwszorzędowy:** Ocena profilu wdechowego; Przepływ i czas do wystrzelenia BAM; **Pozostałe:** Przyspieszenie początkowe (szybkość zmiany przepływu na początku wdechu); PIF i czas do PIF; Całkowita objętość wdechowa i czas inhalacji; FEV_1 i FEV_1 % przewidywanej wartości normalnej; FEV i FEV % przewidywanej wartości normalnej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Umiejętność posługiwania się DPI; **Kryteria wykluczenia:** Astma: Rozpoznanie jakiejkolwiek restrykcyjnej choroby płuc; Znaczna sezonowa zmienność objawów; Astma, która wystąpiła tylko podczas epizodycznej ekspozycji na alergen; Astma bliska zgonu w wywiadzie; COPD: Rozpoznanie jakiejkolwiek restrykcyjnej choroby płuc; Rozpoznanie astmy; Znacząca niestabilna historia medyczna i/lub leczenie chorób serca, nerek, neurologicznych, wątroby, endokrynologicznych lub jakiekolwiek wcześniej udokumentowane nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na istotną chorobę, które zgodnie z opinią badacza mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta, zgodność lub oceny badań; **Liczba pacjentów:** Astma: N= 40 (ITT) (20 z kontrolowaną astmą i 20 z częściowo kontrolowaną astmą) Interwencja: n= 40 Komparator: Nie dotyczy COPD: N= 72 (ITT) Interwencja: n= 72 Komparator: Nie dotyczy	FVC i FVC % przewidywanej wartości normalnej; FEV_1/FVC; PEF i PEF % przewidywanej wartości normalnej;
Akronim badania: Sergio 2011 **Źródło finansowania:** b.d.	**Badanie 3 fazy:** Wieloośrodkowe, otwarte badanie placebo **Interwencja:** NEXT DPI placebo **Komparator:** Nie dotyczy **Czas obserwacji:** 1 dzień **Hipoteza:** Nie dotyczy	**Kryteria włączenia:** Astma: Pacjenci pediatryczni (dzieci w wieku 5-11 lat, młodzież w wieku 12-17 lat) i dorośli (≥18 lat); Zdiagnozowana astma; POChP: Dorośli (≥40 lat); Zdiagnozowane POChP; **Kryteria wykluczenia:** b.d. **Liczba pacjentów:** N= 89 (ITT) Interwencja: n= 89 Komparator: Nie dotyczy	**Pierwszorzędowy:** Możliwość aktywacji BAM; FEV_1; FVC; PIF **Pozostałe:** Kwestionariusz oceny użyteczności; Zdarzenia niepożądane (AE); Parametry życiowe;
Akronim badania: Pisi 2021 **Źródło finansowania:** Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	**Badanie 3 fazy:** pilotażowe, prospektywne, otwarte, jednoośrodkowe badanie **Interwencja:** BDP/FF NEXThaler 100/6 µg **Komparator:** Nie dotyczy **Czas obserwacji:** 12 tygodni **Hipoteza:** Nie dotyczy	**Kryteria włączenia:** Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; Udokumentowana diagnoza POChP określona zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS); Obecni lub byli palacze z historią palenia od co najmniej dziesięciu paczek/lat; Pacjenci ze stosunkiem FEV_1/FVC <0,7 i FEV_1<50% wartości przewidywanej; Osoby o dużym wpływie POChP na stan zdrowia (CAT ≥ 10); Historia kliniczna co najmniej jednego umiarkowanego zaostrzenia/rok; Pacjenci z POChP leczeni BDP/FF NEXThaler 100/6 µg w bardzo drobnym preparacie nie dłużej niż 1 tydzień przed włączeniem do badania; **Kryteria wykluczenia:** Zaostrzenie w ciągu 4 tygodni przed rejestracją;	**Pierwszorzędowy:** Poprawa jakości życia codziennego (mierzona metodą CAT) i zmniejszenie duszności (mMRC) po 12 tygodniach leczenia **Pozostałe:** Poprawa parametrów czynności płuc związanych z dysfunkcją małych dróg oddechowych w 12. tygodniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Inne współistniejące choroby płuc (astma oskrzelowa, choroby restrykcyjne, rozstrzenie oskrzeli); Ciężkie choroby współistniejące związane z POChP, takie jak niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa, zapalenie płuc lub rak; Pacjentki w ciąży; Osoby niezdolne do spełnienia kryteriów dopuszczalności i powtarzalności badań czynności płuc, zgodnie z dokumentem ATS/ERS; **Liczba pacjentów:** N= 43 (ITT) Interwencja: n= 43 Komparator: Nie dotyczy	

3.6 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

domena 1 — proces randomizacji;

domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;

domena 3 — brakujące dane wynikowe;

domena 4 — pomiar efektu;

domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych"), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości

zidentyfikowanych RCT uwzględniono 4, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- stosunek osadzania centralnego do całkowitego;
- stosunek osadzania centralnego do obwodowego;
- śródpłucne odkładanie się BDP/FF;
- średnia częstość akcji serca po 4h od podania leku (HR_{0-4h}).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Badanie Singh 2017 pod względem wszystkich ocenianych punktów końcowych, oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Randomizacja w badaniu była przeprowadzona w sposób prawidłowy, badanie było zaślepione, a ocena punktów końcowych była przeprowadzona właściwie, w populacji ITT.

Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE. Badanie Chetta 2021 oceniono na 6/8 punktów w tej skali, badania Pisi 2021 i Virchow 2018 na 5/8 punktów. Świadczy to o ich umiarkowanej jakości. Badanie Sergio 2011 oceniono na 3/8 punktów w skali NICE, co wynika z faktu, iż treść badania jest dostępna wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i brakuje bardziej szczegółowych danych .

3.7 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją wnioskowaną, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w obserwacyjnych badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Fostex NEXThaler®]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej, takie jak natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, oznaczana jako FEV_1 (ang. *forced expiratory volume in 1 second*), natężona pojemność życiowa, FVC (od ang. *forced vital capacity*), punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki preparatu i inne dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Jedyne zidentyfikowane RCT zawierało ocenę przede wszystkim punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Populacja uwzględniona we włączonych do analizy badaniach była zgodna z wnioskowaną populacją i reprezentatywna dla pacjentów z POChP.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania RCT nie można mówić o spójności w zakresie włączonych badań RCT. Badania jednoramienne cechuje pewna heterogeniczność pod względem ocenianych miar i konstrukcji badań, natomiast są homogenne pod względem charakterystyki populacji.

3.8 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia preparatem złożonym beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Jedynie w badaniu Singh 2017 wnioskowana technologia została porównana z inną formą podania leku oraz placebo, a zatem wyłącznie w wypadku punktów końcowych dotyczących tego badania przedstawiono porównanie wyników otrzymanych w różnych grupach badanych.

3.8.1 Badanie kontrolowane – Singh 2017

Badanie Singh 2017, jedyne zidentyfikowane badanie RCT, było ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa terapii, w szczególności bezpieczeństwa kardiologicznego, stąd oceniane punkty końcowe nie odnoszą się wprost do skuteczności leczenia POChP. Ze względu na ograniczoność dostępności danych zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane dowody. Punkty końcowe istotne z perspektywy leczenia POChP oceniano w badaniach obserwacyjnych, których wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.

3.8.1.1 Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia częstość akcji serca po 4h od podania leku (HR_{0-4h}),
- SBP AUC po 12h od podania leku (AUC_{0-12h}),
- DBP AUC po 12h od podania leku (AUC_{0-12h}),
- poziom potasu we krwi po 4h od podania leku (AUC_{0-4h}),
- poziom glukozy we krwi po 4h od podania leku (AUC_{0-4h}),
- śródpłucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki),
- stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) jako wskaźnik regionalnego osadzania w płucach,
- stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T).

3.8.1.1.1 Średnie HR po 4h od podania leku

Wykazano równoważność między preparatami DPI i pMDI dla HR_{0-4h}, zarówno przy dawce 200/12 µg (średnia różnica -0,2; 95% CI -1,3 do 0,9) jak i 800/48 µg (średnia różnica 0,6; 95% CI -0,5 do 1,7). Górne granice 95% CI różnic między preparatami były znacznie poniżej wstępnie określonego marginesu równoważności (5 uderzeń na minutę).

Wystąpiły niewielkie, chociaż statystycznie istotne różnice między leczeniem a placebo dla obu preparatów w dawce 200/12 µg (odpowiednio 1,5 i 1,7 bpm dla DPI i pMDI). Różnice między leczeniem a placebo dla obu preparatów w dawce 800/48 µg były również statystycznie istotne i wyższe niż dawki 200/12 µg, z nienakładającymi się przedziałami ufności wskazującymi, że różnica między dawkami była statystycznie istotna.

Wyniki przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Średnie HR po 4h od podania leku.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [bpm]	95% CI	N	Średnia [bpm]	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,3	68,5; 70,1	44	69,5	68,7; 70,3	-0,2 (-1,3; 0,9)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	75,5	74,7; 76,3	45	74,9	74,1; 75,7	0,6 (-0,5; 1,7)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,3	68,5; 70,1	45	67,8	67,0; 68,6	1,5 (0,3; 2,6)	0,0114
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,5	68,7; 70,3	45	67,8	67,0; 68,6	1,7 (0,6; 2,8)	0,0038
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	75,5	74,7; 76,3	45	67,8	67,0; 68,6	7,6 (6,5; 8,8)	<0,0001
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	74,9	74,1; 75,7	45	67,8	67,0; 68,6	7,0 (5,9; 8,2)	<0,0001

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; HR - tętno (ang. *heart rate*); BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N - liczba (ang. *number*).

3.8.1.1.2 SBP i DBP AUC po 12h od podania leku

W przypadku wartości AUC_{0-12h} w zakresie skurczowego ciśnienia krwi (SBP, ang. *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) nie było znaczących różnic między BDP/FF DPI i BDP/FF pMDI, ani w dawce 200/12 µg, ani w 800/48 µg.

Statystycznie istotne różnice między leczeniem a placebo zaobserwowano we wszystkich ocenach SBP i w większości ocen DBP, z maksymalnymi średnimi spadkami o 3,5 mmHg w przypadku SBP i 3,6 mmHg w przypadku DBP.

Odnotowano zależność efektu od dawki (większe zmiany w stosunku do wartości wyjściowych obserwowane przy dawkach 800/48 µg niż przy dawkach 200/12 µg).

Wyniki przedstawiono w Tab. 61 (wartości SBP) i Tab. 62 (wartości DBP).

Tab. 61. SBP AUC po 12h od podania leku.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mmHg]	95% CI	N	Średnia [mmHg]	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	121,2	120,0; 122,5	45	120,9	119,5; 122,2	0,4 (-1,4; 2,2)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	120,4	119,1; 121,7	47	119,9	118,6; 121,1	0,6 (-1,2; 2,4)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mmHg]	95% CI	N	Średnia [mmHg]	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	121,2	120,0; 122,5	47	123,3	122,1; 124,6	-2,1 (-3,9; -0,3)	0,0199
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	120,9	119,5; 122,2	47	123,3	122,1; 124,6	-2,5 (-4,3; -0,7)	0,0069
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	120,4	119,1; 121,7	47	123,3	122,1; 124,6	-2,9 (-4,7; -1,1)	0,0016
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	119,9	118,6; 121,1	47	123,3	122,1; 124,6	-3,5 (-5,3; -1,7)	0,0002

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N - liczba (ang. *number*); SBP - ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); AUC - pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)

Tab. 62. DBP AUC po 12h od podania leku.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mmHg]	95% CI	N	Średnia [mmHg]	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	68,8	67,8; 69,8	45	68,6	67,5; 69,6	0,2 (-1,2; 1,6)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	66,4	65,4; 67,4	47	66,6	65,6; 67,5	-0,1 (-1,5; 1,3)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	68,8	67,8; 69,8	47	70,1	69,1; 71,0	-1,3 (-2,7; 0,1)	0,0656
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	68,6	67,5; 69,6	47	70,1	69,1; 71,0	-1,5 (-2,9; -0,1)	0,0319
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	66,4	65,4; 67,4	47	70,1	69,1; 71,0	-3,6 (-5,0; -2,3)	<0,0001
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	66,6	65,6; 67,5	47	70,1	69,1; 71,0	-3,5 (-4,9; -2,1)	<0,0001

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N - liczba (ang. *number*); DBP - ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); AUC - pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)

3.8.1.1.3 Poziom potasu i glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku

Nie odnotowano znaczących różnic pod względem poziomu potasu i glukozy (AUC_{0-4h}) we krwi między BDP/FF DPI i BDP/FF pMDI w przypadku większości analizowanych dawek leku. Jedyne statystycznie istotne różnice między aktywnym leczeniem a placebo zaobserwowano przy dawkach 800/48 µg.

Liczba pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy poniżej normy (tj. <3,5 mmol/l) w dowolnym punkcie czasowym wynosiła 6, 7, 7, 15 i 13 odpowiednio dla placebo, DPI 200/12 µg, pMDI 200/12 µg, DPI 800/48 µg i pMDI 800/48 µg.

Liczba pacjentów ze wzrostem stężenia glukozy od normy na początku badania do wartości powyżej normy (tj. >110 mg/dl) w dowolnym punkcie czasowym wynosiła 2, 2, 0, 6 i 8 odpowiednio dla placebo, DPI 200/12 µg, pMDI 200 /12 µg, DPI 800/48 µg i pMDI 800/48 µg.

Wyniki przedstawiono w Tab. 63 (poziom potasu) i Tab. 64 (poziom glukozy).

Tab. 63. Poziom potasu (AUC) we krwi po 4h od podania leku.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mmol.h /L]	95% CI	N	Średnia [mmol.h /L]	95% CI	Ratio (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	16,0	15,6; 16,4	45	16,2	15,8; 16,6	98,9 (95,6; 102,3)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	15,5	15,1; 15,9	47	15,4	15,0; 15,8	100,6 (97,3; 104,0)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	16,0	15,6; 16,4	47	16,4	16,0; 16,8	97,5 (94,3; 100,9)	0,1442
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	16,2	15,8; 16,6	47	16,4	16,0; 16,8	98,7 (95,4; 102,1)	0,4339
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	15,5	15,1; 15,9	47	16,4	16,0; 16,8	94,3 (91,2; 97,5)	0,0006
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	15,4	15,0; 15,8	47	16,4	16,0; 16,8	93,7 (90,6; 96,9)	0,0002

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N - liczba (ang. *number*); AUC - pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)

Tab. 64. Poziom glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mg.h/dl]	95% CI	N	Średnia [mg.h/dl]	95% CI	Ratio (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	375	363; 388	45	377	364; 390	99,6 (95,1; 104,3)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	415	402; 429	47	413	400; 426	100,6 (96,1; 105,3)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	375	363; 388	47	371	359; 383	101,2 (96,7; 106,0)	0,5978
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [mg.h/dl]	95% CI	N	Średnia [mg.h/dl]	95% CI	Ratio (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	377	364; 390	47	371	359; 383	101,7 (97,1; 106,5)	0,4772
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	46	415	402; 429	47	371	359; 383	112,1 (107,1; 117,4)	<0,0001
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	47	413	400; 426	47	371	359; 383	111,4 (106,4; 116,7)	<0,0001

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N - liczba (ang. *number*); AUC - pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)

3.8.1.1.4 Śródpłucne odkładanie się BDP/FF

Osadzanie się leku wyrażono jako procent wyemitowanej dawki BDP podczas czterech uruchomień inhalatora BDP/FF DPI NEXThaler 100/6 µg (71,7 ± 2,5 µg, jak obliczono podczas walidacji procesu radioznakowania) i było porównywalne u osób zdrowych i chorych.

Tab. 65. Śródpłucne odkładanie się BDP/FF.

Badanie	Interwencja		
	N	Średnia [%]	95% CI
Populacja zdrowa	10	55,2±3,7	50,5; 62
Pacjenci z astmą	9	56,2±5,8	45,3; 63,6
Pacjenci z POChP	9	54,9±4,9	48,5; 64,2

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

3.8.1.1.5 Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) i całkowitego (C/T)

Wzór dystrybucji w płucu, oceniany przez pomiar stosunku złogów centralnych do obwodowych (C/P), potwierdził dystrybucję leku w całym drzewie oskrzelowym we wszystkich trzech grupach badanych. Jednak średni stosunek C/P był istotnie wyższy u astmatyków w porównaniu z osobami zdrowymi, podczas gdy różnica była mniej widoczna u chorych na POChP. Dane C/P były zgodne z wynikami analizy eksploracyjnej mierzącej odkład centralny do całkowitego (C/T).

Tab. 66. Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P).

BDP/FF DPI 400/24 µg	Interwencja			
	N	Średnia [%]	SD	95% CI
Populacja zdrowa	10	1,23	0,19	0,95; 1,54
Pacjenci z astmą	9	2,02	0,59**	1,41; 3,27
Pacjenci z POChP	9	1,57	0,29	1,29; 2,03

***p* = 0,0002 vs osoby zdrowe

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów

Tab. 67. Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T).

BDP/FF DPI 400/24 µg	Interwencja			
	N	Średnia [%]	SD	95% CI
Populacja zdrowa	10	1,12	0,11	0,94; 1,27
Pacjenci z astmą	9	1,47	0,19	1,25; 1,80
Pacjenci z POChP	9	1,29	0,13	1,16; 1,48

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów

3.8.1.2 Jakość życia

Nie zidentyfikowano danych z zakresu jakości życia.

3.8.1.3 Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia preparatem zawierającym 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) w postaci DPI i w postaci pMDI pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Tab. 68. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 n/N (%)	BDP/FF pMDI 200/12 n/N (%)
TEAE ogółem	6/47 (12,8)	8/45 (17,8)
Najczęściej występujące TEAE		
Ból głowy	1/47 (2,1)	2/45 (4,4)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Palpitacje	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Poważne TEAE	1 (2,1)	0/45 (0,0)
Poważne TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Ciężkie TEAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (2,1)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do zgonu	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)

3.8.2 Badania jednoramienne

3.8.2.1 Chetta 2021

W ramach publikacji Chetta 2011 opisano dwa badania. Oba były otwarte, jednoramienne i jednowizytowe. Do jednego badania włączono pacjentów z astmą w wieku ≥18 lat, natomiast do drugiego zostali zrekrutowani pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w wieku ≥40 lat. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla badania dotyczącego POChP.

Wszyscy pacjenci wykonali dwukrotny wdech poprzez placebo NEXThaler. Profil inhalacji przez urządzenie oceniano dla każdej inhalacji za pomocą monitorowania akustycznego, z

oceną przepływu w czasie i czasu do aktywacji BAM, szczytowego przepływu wdechowego (PIF) i całkowitego czasu inhalacji.

Do badania włączono łącznie 72 pacjentów: 21 z FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ≥80% wartości referencyjnej (stopień 1 GOLD); 20 z FEV_1 50-80% (stopień 2); 21 z FEV_1 30-50% (stopień 3); i 10 z FEV_1 <30% oczekiwanej wartości (stopień 4). Z analiz wykluczono trzech pacjentów (dwóch nie miało dostępnych profili inhalacyjnych [jeden z nasileniem choroby w stopniu 1 wg GOLD, i jeden w stopniu 3], a jeden z powodu nieprawidłowej diagnozy POChP [stopień 1]. Dla pozostałych 69 pacjentów średni wiek ± SD wyniósł 67,9 ± 8,3 lat (zakres 44-80 lat), 58 (84,1%) było mężczyznami, 21 (30,4%) było aktualnymi palaczami, FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła 48,7 ± 20,0% przewidywanej (zakres 17-92%), ze stosunkiem FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela do natężonej pojemności życiowej (FVC) 0,52 ± 0,11 (0,22-0,69).

Wszyscy pacjenci, niezależnie od ograniczenia przepływu powietrza, byli w stanie aktywować BAM, o czym świadczyło włączenie licznika wdechów po zamknięciu urządzenia. Wdechowy przepływ powietrza przez urządzenie był zgodny ze stopniem ograniczenia przepływu powietrza i był nieco wyższy u pacjentów ze stopniem 1 i 2 GOLD niż ze stopniem 3 i 4 (Tab. 69). Co ważne jednak, wszyscy pacjenci mieli PIF powyżej wartości aktywacji BAM na obu inhalacjach, co wskazuje, że byli w stanie efektywnie korzystać z urządzenia, niezależnie od ograniczenia przepływu powietrza.

Tab. 69. Badanie POChP: profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego.

	Ocena wg GOLD				Łącznie (N=69)
	1 (N=19)	2 (N=20)	3 (N=20)	4 (N=10)	
Przepływ podczas aktywacji BAM, l/min					
Pierwsza inhalacja	42,9±6,4 (28,8-52,1)	40,3±4,2 (33,8-50,9)	41,1±7,0 (18,1-51,4)	44,8±7,5 (29,2-56,2)	41,9±6,3 (18,1-56,2)
Druga inhalacja	43,6±7,4 (32,5-57,1)	40,8±5,6 (26,6-47,4)	43,4±5,2 (34,1-56,5)	41,0±6,9 (30,1-48,6)	42,4±6,2 (26,6-57,1)
PIF, l/min					
Pierwsza inhalacja	74,1±20,8 (47,7-125,4)	69,1±17,7 (45,3-103,4)	63,5±15,0 (40,5-97,5)	63,5±20,2 (31,5-104,5)	68,0±18,4 (31,5-125,4)
Druga inhalacja	71,9±22,1 (45,1-135,9)	70,5±12,9 (45,4-90,7)	66,4±17,8 (41,3-101,7)	55,3±14,3 (32,0-82,3)	67,6±17,9 (32,0-135,9)
Czas do aktywacji BAM, s					
Pierwsza inhalacja	0,10 (0,06-0,49)	0,14 (0,05-0,49)	0,16 (0,02-0,63)	0,14 (0,07-0,49)	0,13 (0,02-0,63)
Druga inhalacja	0,21 (0,06-0,53)	0,13 (0,05-0,31)	0,16 (0,07-0,72)	0,15 (0,05-0,31)	0,16 (0,05-0,72)
Czas do PIF, s					
Pierwsza inhalacja	0,58 (0,38-1,56)	0,54 (0,36-1,17)	0,54 (0,11-1,46)	0,53 (0,42-0,99)	0,54 (0,11-1,56)
Druga inhalacja	0,56 (0,38-1,70)	0,60 (0,36-1,31)	0,63 (0,11-1,37)	0,45 (0,19-1,05)	0,59 (0,11-1,70)
Łączny czas inhalacji, s					
Pierwsza inhalacja	2,73 (1,86-4,24)	2,38 (0,96-3,34)	2,33 (0,98-4,03)	2,21 (0,77-3,20)	2,51 (0,77-4,24)
Druga inhalacja	2,68 (1,87-4,30)	2,33 (1,18-3,50)	2,40 (1,45-3,78)	2,11 (0,46-3,09)	2,44 (0,46-4,30)
Łączna objętość inhalowanego leku, l					
Pierwsza inhalacja	2,28±0,67 (1,27-4,05)	1,70±0,60 (0,51-2,66)	1,75±0,73 (0,38-3,65)	1,51±0,62 (0,31-2,26)	1,85±0,70 (0,31-4,05)

Druga inhalacja	2,15±0,76 (1,18-4,36)	1,73±0,54 (0,68-2,42)	1,73±0,56 (0,65-2,83)	1,23±0,62 (0,17-1,97)	1,78±0,67 (0,17-4,36)

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (zakres) dla przepływu przy aktywacji BAM, PIF i całkowitej objętości wdechowej oraz mediana (zakres) w przypadku czasu do aktywacji BAM, czasu do PIF i całkowitego czasu inhalacji.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, BAM - mechanizm uruchamiany oddechem (ang. *breath-actuated mechanism*), PIF - szczytowy przepływ wdechowy (ang. *peak inspiratory flow*).

Nachylenie krzywych na początku wdechu (wskazujące na przyspieszenie przepływu) było strome i spójne we wszystkich klasach GOLD. Co więcej, zarówno przepływ w czasie, jak i czas do aktywacji BAM były spójne we wszystkich klasach GOLD i podobne dla pierwszej i drugiej inhalacji, co wskazuje na wysoce stałą i powtarzalną wydajność urządzenia, niezależnie od nasilenia ograniczenia przepływu powietrza (Tab. 69). W kwestionariuszu użyteczności we wszystkich przypadkach pojawia się wskazanie, iż licznik inhalacyjny był wyraźny, słychać było kliknięcie przy otwieraniu inhalatora i po inhalacji leku, a 5 minut było wystarczającym czasem na przeszkolenie pacjentów z obsługi urządzenia.

Badanie wykazało, że pacjenci z różnym nasileniem POChP byli w stanie wyzwolić BAM i w konsekwencji aktywować licznik inhalacji, otrzymując w ten sposób informację zwrotną na temat inhalacji.

3.8.2.2 Pisi 2021

Do badania włączono pacjentów z POChP z ciężką niedrożnością dróg oddechowych i co najmniej jednym umiarkowanym zaostrzeniem w poprzednim roku, po rozpoczęciu leczenia BDP/FF NEXThaler nie dłużej niż przez 1 tydzień. Pacjenci odbyli trzy wizyty: na początku leczenia (V1), 6 tygodni (V2) i 12 tygodni później (V3). Na każdej wizycie oceniano spadek oporności z 5 do 20 Hz (R5-R20) oraz stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) za pomocą oscylometrii impulsowej, spirometrii i pletyzmografii. Przeprowadzono również test oceny POChP (CAT) i zmodyfikowaną ocenę wg zaleceń rada ds. badań medycznych (mMRC) aby ocenić wpływ choroby na jakość życia.

Do badania włączono 43 pacjentów ze stabilną POChP (74% mężczyzn, średnia wieku 69 lat). W czasie V1 średnie wartości FEV_1, FEV_1/FVC, RV/TLC i R5-R20 wynosiły odpowiednio 43% ± 8, 49% ± 9, 59% ± 7 i 0,22 ± 0,08 kPa × s × 1^{-1}. U wszystkich pacjentów wartość R5-R20 była wyższa niż 0,07 kPa × s × 1^{-1}, co uważa się za wartość odcięcia określającą obecność małej dysfunkcji dróg oddechowych. Mediany CAT i mMRC (25.-75. percentyl) wynosiły odpowiednio 13 (11-17) i 1 (1-2). Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej włączonych pacjentów z POChP przedstawiono w Aneksie 6.

Badanie ukończyło 38 pacjentów, a przestrzeganie przez nich zaleceń dotyczących zastosowania bardzo drobnego preparatu BDP/FF NEXThaler 100/6 µg było doskonałe zarówno w V2, jak i V3. Mediana (25.-75. percentyl) wartości punktacji MARS-5 i procent rzeczywistych dawek wziewnych w porównaniu z planowanymi dawkami preparatu BDP/FF ekstra drobnego NEXThaler 100/6 µg wynosiły odpowiednio 25 (22-25) i 98% (74-100) w V2 oraz 24 (23-25) i 95% (83-99) w V3. Mediana liczby zaostrzeń choroby wynosiła 1,00 (1-2) w roku poprzedzającym włączenie do badania (zakres 1-4).

Żaden z pacjentów włączonych do badania nie był leczony farmakologicznie przed włączeniem. W większości przypadków pacjenci rozpoczynali leczenie NEXThaler podczas V1 (wizyta przesiewowa/rejestracyjna). Niektórzy pacjenci musieli nauczyć się prawidłowo korzystać z urządzenia i rozpocząć leczenie kilka dni później (ale nadal w ciągu tygodnia od

V1). We wszystkich przypadkach pierwszą wizytę kontrolną (V2) przeprowadzono 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia NEXThaler. Pięciu badanych nie ukończyło badania z następujących powodów: (1) terapia została zmieniona w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia; (2) hospitalizacja z powodu dekompensacji serca; (3, 4) skutki uboczne związane z leczeniem (kandydoza jamy ustnej i gardła, dreszcze, ból gardła, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) oraz (5) hospitalizacja z powodu pogorszenia funkcji oskrzeli.

Wartości kliniczne (CAT i mMRC) i czynnościowe (FEV_1, RV/TLC, R5-R20, X5 i AX5) uległy znacznej poprawie w V2 i V3 w porównaniu z odpowiednimi wartościami w V1 (Tab. 70). Gdy wynik CAT podczas V3 porównano z tym uzyskanym w V1, stwierdzono średni spadek o 8 punktów. Redukcja była większa niż 2 punkty u wszystkich pacjentów, co oznacza, że u wszystkich pacjentów uzyskano minimalną klinicznie istotną różnicę. Ponadto, w V3 32 z 38 pacjentów (84%) miało wynik CAT poniżej 10, co świadczy o małym wpływie POChP na życie chorego. Wartości zmian procentowych pomiędzy V3 i V1 pod względem takich punktów końcowych jak CAT, R5-R20 i RV/TLC wynosiły odpowiednio 60% ± 28, 27% ± 34, 9% ± 9. Wartości zmiany procentowej CAT były istotnie skorelowane z odpowiednimi wartościami R5-R20 ($r = -0,329$, $p = 0,045$; $r^2 = 0,108$) i RV/TLC ($r = 0,354$, $p = 0,029$; $r^2 = 0,125$). Wartości zmiany procentowej R5-R20 były również skorelowane z odpowiednimi wartościami RV/TLC ($r = 0,388$, $p = 0,016$; $r^2 = 0,150$).

Tab. 70. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3.

	V1	V2	V3
Liczba pacjentów	43	38	38
CAT (0-40)	13 [11-17]	6 [4-9]*	4 [3-7]*
MRC (0-4)	1 [1, 2]	1 [0-1]*	1 [0-1]*
FEV_1 (% oczekiwanego)	43 ± 8	49 ± 13*	50 ± 12*
FEV_1 (l)	1,21 ± 0,33	1,43 ± 0,43*	1,44 ± 0,43*
RV/TLC (%)	59 ± 7	53 ± 7*	53 ± 7*
R5-20 [kPa/ (l/s)]	0,23 ± 0,09	0,16 ± 0,09*	0,16 ± 0,08*
X5 [kPa/ (l/s)]	-0,34 ± 0,13	-0,25 ± 0,13*	-0,27 ± 0,15*
AX5 [kPa/ l]	3,11 ± 1,6	1,98 ± 1,5*	2,08 ± 1,4

Wartości są wyrażone jako średnia ± SD lub mediana [25-75 percentyl].
* $p<0,05$ vs V1.

Wyniki wskazują na związek między wpływem leczenia skojarzonego bardzo drobnym BDP/FF DPI na ten obszar płuc a poprawą objawów u pacjenta. Statystycznie istotną poprawę SAD, ocenianą na podstawie zmian R5-R20, wykazano po pierwszych 6 tygodniach leczenia i utrzymywała się po 12 tygodniach. Przełożyło się to na znaczne zmniejszenie hiperwentylacji. Poprawa w punktacji CAT, która przekracza minimalną klinicznie istotną różnicę w porównaniu z wartością wyjściową, była statystycznie skorelowana z poprawą parametrów dot. choroby małych dróg oddechowych (ang. *small airways disease*, SAD), tj. R5-R20 i RV/TLC. Pomimo tego, że nie są one rutynowo badane, pomiary dot. małych dróg oddechowych mogą dostarczyć informacji pomocniczych dla dostosowanego podejścia terapeutycznego u pacjentów z POChP. W związku z tym, ze względu na swoje działanie zarówno na duże, jak i małe drogi oddechowe, skojarzenie BDP/FF dostarczane w postaci bardzo drobnego proszku może być uważane za właściwą terapię skojarzoną dla szerokiej

populacji pacjentów z objawową POChP, u których występuje wysokie prawdopodobieństwo SAD oraz, w związku z tym oczekuje się, że skuteczne leczenie spowoduje znaczną poprawę funkcjonalną i kliniczną.

3.8.2.3 Sergio 2011

Badanie Sergio 2011 zidentyfikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, z tego względu dostępne dane są ograniczone i niepełne.

Celem badania było sprawdzenie, czy na szczytowy przepływ wdechowy (PIF, ang. *peak inspiratory flow*) wymagany do podania leku nie ma wpływu wiek i choroba pacjenta, a interwencję stanowił nowy inhalator, NEXT DPI®, będący kieszonkowym wielodawkowym zbiornikiem z mechanizmem aktywowanym oddechem (BAM, ang. *breath activated mechanism*) o średniej wielkości, przeznaczonym do podawania leków.

Do wieloośrodkowego, otwartego badania placebo badania włączono dzieci (n=27; wiek 5-11), młodzież (n=20; wiek 12-17) i dorosłych (n=21; wiek ≥18) z astmą i pacjentów z POChP (n=21; wiek ≥40). Po podstawowych ocenach czynności płuc (FEV_1, FVC, PIF testowane spirometrem i urządzeniem In-Check Dial™) pacjenci wykonywali wdechy przez NEXT DPI®, aby przetestować aktywację BAM, sprawdzaną na podstawie dawek resztkowych w liczniku dawek. Zarejestrowano również wyniki uzyskane w kwestionariuszu oceny użyteczności, zdarzenia niepożądane (AE) i parametry życiowe.

U wszystkich pacjentów spirometria wykazała od umiarkowanej do ciężkiej niedrożności dróg oddechowych. Wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku i choroby, byli w stanie aktywować BAM. Średnia wartość PIF (pacjenci z astmą: 104,4 ± 20,6 l/min, zakres 40-120; pacjenci z POChP: 97,9 ± 18,8 l/min, zakres 51-120) zmierzona za pomocą In-Check była wyższa niż próg ustawiony dla aktywacji BAM, na którą nie ma wpływu wiek i nasilenie choroby. Żaden pacjent nie miał problemu z prawidłowym używaniem NEXT DPI®. W sumie 7 zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 5 pacjentów, żadne ze zdarzeń nie było związane ze stosowaniem NEXT DPI®, jak również żadne nie było o ciężkim nasileniu. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, NEXT DPI® może być łatwo stosowany i aktywowany w szerokiej populacji astmatyków i pacjentów z POChP niezależnie od wieku i ciężkości choroby.

3.8.2.4 Virchow 2018

Osoby zdrowe (n = 10), chorzy na astmę (n = 9; 30% ≤ FEV_1 < 80%) i chorzy na POChP (n = 9; FEV_1/FVC ≤ 70%, 30% ≤ FEV_1 < 50%) - ukończyli, badanie dotyczące pojedynczego podania (inhalacja czterech dawek) w grupach równoległych. Po inhalacji kombinacji BDP/FF znakowanej radioizotopem 99mTc (BDP znakowany radioaktywnie + nieznakowany FF), osadzanie leku oceniano stosując technikę gamma-scyntygrafii. Oceniono czynność płuc pacjentów.

Walidacja procedury znakowania radioaktywnego

Oceniono trzy różne partie radioznakowanego produktu w porównaniu z jedną partią nieoznakowanego produktu referencyjnego. Znakowany BDP/FF NEXThaler DPI wykazywał minimalne różnice w porównaniu z produktem referencyjnym.

Rozkład wielkości cząstek znakowanego produktu mierzony radioaktywnością i metodą HPLC BDP i FF ściśle odpowiadał rozkładowi wielkości cząstek produktu referencyjnego (Tab. 71).

Tab. 71. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego.

	MMAD[a] (µm)	FPDb (µg)	FPF[b] (% emitowanej dawki)	ED[c] (µg*/kBq**)
BDP, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,05	56,4 ± 3,8	68,1 ± 1,9	73,3 ± 3,8*
Formoterol, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,43 ± 0,05	3,3 ± 0,3	71,2 ± 1,9	4,4 ± 0,2*
BDP, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,50 ± 0,00	66,0 ± 3,8	74,1 ± 1,3	71,7 ± 2,5*
Formoterol, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,06	3,7 ± 0,12	69,6 ± 2,0	4,9 ± 0,3*
BDP + formoterol, partia oznakowana (wykrywanie radioaktywności)	1,40 ± 0,10	-	69,4 ± 3,0	943 ± 93**

[a]MMAD: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

[b] FPD i FPF: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); przetestowano trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii dwukrotnie (n = 6).

[c] ED: dla każdej z trzech oznakowanych partii, trzy inhalatory badano raz (n = 9); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

ED - emitowana dawka (ang. *emitted dose*); FPD - dawka drobnych cząstek (ang. *fine particles dose*); FPF - frakcja drobnych cząstek (ang. *fine particles fraction*); HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*); MMAD - mediana masy średnicy aerodynamicznej (ang. *median mass of aerodynamic diameter*).

* oznacza dane wyrażone jako µg; ** reprezentuje dane wyrażone jako kBq.

Emitowana dawka (ED) (średnia ± odchylenie standardowe) FF wynosiła 4,4 ± 0,2 µg (n = 6) i 4,9 ± 0,3 lg (n = 9) odpowiednio dla nieoznakowanego i oznakowanego leku. Podobnie ED BDP wynosiła 73,3 ± 3,8 µg (n = 6) i 71,7 ± 2,5 µg (n = 9) odpowiednio dla nieoznakowanego i oznakowanego leku. Frakcja drobnych cząsteczek (ang. *fine particles fraction*, FPF; wyrażona jako % ED) (średnia ± odchylenie standardowe) FF wynosiła 71,2% ± 1,9% (n = 6) i 69,6% ± 2,0% (n = 3) odpowiednio dla nieoznakowanego i oznakowanego leku. FPF BDP wynosiła 68,1% ± 1,9% (n = 6) i 74,1% ± 1,3% (n = 3) odpowiednio dla leku nieoznakowanego i oznakowanego. MMAD wyniosła 1,43 ± 0,05 µm (n = 6) i 1,53 ± 0,06 µm (n = 3) odpowiednio dla formoterolu w produkcie nieznakowanym i oznakowanym oraz 1,53 ± 0,05 µm (n = 6) i 1,50 ± 0,00 µm (n = 3) dla BDP w produkcie nieoznakowanym i oznakowanym. Wyniki te potwierdzają, że procedura znakowania nie zmieniła właściwości ekstra drobnego nieoznakowanego produktu. W szczególności, podobieństwo FPF (przedstawiciela frakcji respirabilnej leku) i mediana masy średnicy aerodynamicznej (ang. *median mass of aerodynamic diameter*, MMAD) między nieoznakowanym a oznakowanym lekiem sugeruje brak wpływu procesu znakowania na zachowanie aerodynamiczne leku *in vivo*.

Uwolnienie partii kombinacji BDP/FF znakowanej radioizotopem ^{99m}Tc przed podaniem

Przy każdej inhalacji przygotowywano porcję proszku i napełniano sześć lub siedem urządzeń NEXThaler. W trakcie badania przygotowano łącznie sześć partii proszku.

Każda partia została przetestowana przed podaniem. Kryteria uwalniania to jednorodność radioaktywności w partii proszku 0,525-2,1 MBq na 10 mg proszku (CV ≤5%), radioaktywność

wyemitowanej dawki zmierzona dla każdego napełnionego urządzenia 0,5-2,0 MBq na uruchomienie oraz radioaktywność FPF >35% średniej zawartości promieniotwórczej.

Wszystkie partie proszku i napełnione urządzenia NEXThaler stosowane do leczenia pacjentów spełniały kryteria uwalniania, wykazując radioaktywność partii proszku w zakresie od 0,631 do 1,55 MBq na 10 mg proszku (CV od 1,0% do 4,2%), radioaktywność wyemitowanej dawki w zakresie od 0,5 do 1,2 MBq na uruchomienie, a radioaktywność FPF w zakresie od 50% do 71% średniej zawartości promieniotwórczej.

Dane dotyczące osadzania

Osadzanie się leku, wyrażone jako procent wyemitowanej dawki BDP (71,7 ± 2,5 µg, jak obliczono podczas walidacji procesu radioznakowania, Tab. 71), było porównywalne u osób zdrowych oraz chorych.

Odkładanie śródpłucne ($D_{L,E}$) (średnia ± odchylenie standardowe) stanowiło 55,2% ± 3,7%, 56,2% ± 5,8% i 54,9% ± 4,9% wyemitowanej dawki odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP. Odkładanie pozaklatkowe ($D_{E,E}$) (średnia ± odchylenie standardowe) wyniosło odpowiednio 43,1% ± 4,2%, 41,8% ± 5,6% i 41,8% ± 4,8% u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP.

Bezwzględne różnice w odkładaniu śródpłucnym i pozapiersiowym między osobami zdrowymi, chorymi na astmę i chorymi na POChP były nieistotne, a analiza wariancji (ANOVA) nie wykazała różnic. Ilość wydychanego leku nie różniła się istotnie między grupami, stanowiąc wyemitowaną frakcję wydychaną ($M_{X,E}$) (średnia ± odchylenie standardowe) 1,6% ± 0,8%, 1,9% ± 1,6% i 3,3% ± 1,6% odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP (Tab. 72).

Tab. 72. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem.

	Zdrowi (n=10)	Astma (n=9)	POChP (n=9)
Odkładanie w płucach (% wyemitowanej dawki)	55,2 ± 3,7 (50,5; 62)	56,2 ± 5,8 (45,3; 63,6)	54,9 ± 4,9 (48,5; 64,2)
Odkładanie pozaklatkowe (% wyemitowanej dawki)	43,2 ± 4,2 (35,7; 48,8)	41,8 ± 5,6 (34,5; 53,7)	41,8 ± 4,8 (33,8; 46,9)
Ilość wydychana (% wyemitowanej dawki)	1,63 ± 0,72 (0,80; 3,00)	1,92 ± 1,55 (0,40; 5,80)	3,28 ± 1,56* (1,30; 5,40)
C/P	1,23 ± 0,19 (0,95; 1,54)	2,02 ± 0,59** (1,41; 3,27)	1,57 ± 0,29 (1,29; 2,03)
C/T	1,12 ± 0,11 (0,94; 1,27)	1,47 ± 0,19 (1,25; 1,80)	1,29 ± 0,13 (1,16; 1,48)
P/T	1,18 ± 0,06 (1,11; 1,29)	0,96 ± 0,13 (0,77; 1,11)	1,07 ± 0,07 (0,92; 1,17)
VAR (liczba pikseli)	0,0001 ± 0,0000 (0,0001; 0,0001)	0,0003 ± 0,0002*** (0,0001; 0,0008)	0,00018 ± 0,00007 (0,0001; 0,0003)

Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe (zakres).

VAR - wariancja liczby pikseli; C/P - stosunek osadzania centralnego do obwodowego; C/T - stosunek osadzania centralnego do całkowitego; P/T - stosunek osadzania obwodowego do całkowitego.

* p = 0,0116 w porównaniu z osobami zdrowymi.

** p = 0,0002 w porównaniu z osobami zdrowymi.

*** p = 0,0029 w porównaniu z osobami zdrowymi.

Odkładanie leku w płucach wyrażone w stosunku do dawki nominalnej wynosiło 39,6% ± 2,6% u osób zdrowych, 40,3% ± 4,1% u chorych na astmę i 39,4% ± 3,5% u chorych na POChP,

natomiast odkładanie pozaklatkowe wyniosło 30,9% ± 3,0% 30,0% ± 4,0% i 30,0% ± 3,4% odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP. Wydychana ilość wyrażona w stosunku do dawki nominalnej wahała się w przybliżeniu między 1,2% a 2,4% dla trzech grup.

Wzór dystrybucji w płucu, oceniany przez pomiar stosunku osadzania centralnego do obwodowego (C/P), potwierdził dystrybucję leku w całym drzewie oskrzelowym we wszystkich trzech grupach badanych. Jednak średni stosunek C/P był istotnie (p = 0,0002) wyższy u astmatyków (2,02 ± 0,59) w porównaniu z osobami zdrowymi (1,23 ± 0,19), podczas gdy różnica była mniej widoczna u chorych na POChP (1,59 ± 0,29 p = 0,0661) (Tab. 72).

Wariancja liczby pikseli (VAR) wykazała istotnie bardziej heterogeniczną depozycję w płucach chorych na astmę ($0,3 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$) w porównaniu z osobami zdrowymi ($0,1 \times 10^{-3} \pm 0,0$) (p = 0,0029) (Tab. 72) i wykazała istotną korelację z wyjściową FEV_1 (współczynnik korelacji Spearmana 0,70, p = 0,0343). VAR u chorych na POChP ($0,18 \times 10^{-3} \pm 0,07 \times 10^{-3}$) nie różniła się istotnie od tej u osób zdrowych.

Pacjenci z POChP wykazywali mniej gorących punktów niż pacjenci z astmą; jednakże na zdjęciach z kamery gamma były widoczne niewentylowane obszary płuc, w których odkładało się mniej leku lub nie odkładał się wcale. „Gorące plamy" były również widoczne w części ustnej gardła, związane z ilością leku odłożonego w jamie ustnej.

Wyjściowa czynność płuc zdrowych osób oraz pacjentów z astmą i POChP była znacząco różna, przy czym średnia przed podaniem dawki (± odchylenie standardowe) FEV_1 wyniosła odpowiednio 4,01 ± 0,88 l, 2,08 ± 0,44 l i 1,12 ± 0,34 l (co odpowiada 101% ± 9 %, 73% ± 8% i 37% ± 8% wartości przewidywanej), por. wyjściowe dane demograficzne - Aneks 6.

Dla odmiany, średnie wartości PIF, mierzone za pomocą urządzenia In-Check podczas szkolenia pacjentów w dniu podania, były porównywalne między grupami (76,4, 67,3 i 69,9 l/min u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP - por. wyjściowe dane demograficzne - Aneks 6), co sugeruje brak związku między FEV_1 i PIF i potwierdza zdolność pacjentów z istotnie upośledzoną czynnością płuc do generowania wystarczających przepływów wdechowych przez DPI o średnim oporze.

Konsekwentnie, wyniki analizy statystycznej wskazują, że korelacja między wyjściowymi parametrami czynności płuc a parametrami opisującymi odkładanie w płucach była ogólnie umiarkowana lub słaba, z wyjątkiem VAR dla pacjentów z astmą, jak opisano powyżej.

Funkcja płuc

Podawanie skojarzenia BDP/FF znakowanego ^{99m}Tc przy użyciu produktu NEXThaler powodowało wzrost FEV_1 w czasie, osiągając maksymalną poprawę na ogół w ciągu 1-4 godzin po podaniu, zmniejszającą się w ciągu następnych 12-24 godzin.

Maksymalny wzrost FEV_1 w stosunku do dawki przed podaniem wyniósł około 450 ml, 1 godzinę po podaniu u pacjentów z astmą, podczas gdy mniejszy wzrost (280 ml, 2 godziny po podaniu) zaobserwowano u pacjentów z POChP.

Ocena bezpieczeństwa

W sumie zaobserwowano pięć zdarzeń niepożądanych, wszystkie zgłaszane przez pacjentów z astmą. Miały one nasilenie łagodne (n = 3) lub umiarkowane (n = 2) i nie były uważane za

związane z badanym lekiem. Łagodny i umiarkowany ból głowy zgłosił odpowiednio jeden i dwóch pacjentów. Inne zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne zakażenie przewodu pokarmowego i łagodną opryszczkę jamy ustnej.

Skojarzenie w postaci ekstra drobnego suchego proszku BDP/FF (100/6 lg) podawane przez DPI NEXThaler osiągnęło podobne odkładanie śródpłucne u zdrowych osób, pacjentów z astmą i POChP (około 55% wyemitowanej dawki) niezależnie od podstawowej choroby płuc ze znikomą ilością wydychanych cząstek. Badanie wykazało wysoką niezawodność urządzenia, powtarzalne dawkowanie i dystrybucję w płucach. Wyniki potwierdziły koncepcję wydajnego dostarczania kombinacji do docelowych obszarów płuc dzięki ultradrobnej formule. Profil FEV_1 potwierdził istotne działanie farmakodynamiczne produktu.

3.9 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

3.10 Dyskusja i ograniczenia

3.10.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji (DPI; Fostex NEXThaler®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w porównaniu do skojarzenia beklametazonu i formoterolu w postaci inhalatora ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania randomizowanego oraz heterogeniczność zidentyfikowanych badań jednoramiennych nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

Do dnia 19.05.2022, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji 5 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 1 RCT i 4 obserwacyjne badania kliniczne dotyczące analizowanej populacji. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych ani badań z zakresu efektywności praktycznej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

Ocena ryzyka błędu systematycznego w przypadku randomizowanego, kontrolowanego badania Singh 2017 przeprowadzona w oparciu o kwestionariusz ROB-2 wg Cochrane wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego. Badania jednoramienne oceniano za pomocą kwestionariusza NICE i 2 z badań otrzymały 5/8 punktów, jedno - 6/8 punktów, a jedno, opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego otrzymało 3/8 punktów. Przydzielona punktacja świadczy o umiarkowanej jakości badań.

W zidentyfikowanych badaniach uzyskano następujące wyniki:

Badanie RCT - Singh 2017

Tab. 73. Zmienne ciągłe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 µg			BDP/FF pMDI 200/12 µg			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
HR 4h po podaniu leku	44	69,3	68,5; 70,1	44	69,5	68,7; 70,3	-0,2 (-1,3; 0,9)	b.d.
SBP AUC po 12h od podania leku	47	121,2	120,0; 122,5	45	120,9	119,5; 122,2	0,4 (-1,4; 2,2)	b.d.
DBP AUC po 12h od podania leku	47	68,8	67,8; 69,8	45	68,6	67,5; 69,6	0,2 (-1,2; 1,6)	b.d.
Poziom potasu (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	16,0	15,6; 16,4	45	16,2	15,8; 16,6	98,9 (95,6; 102,3)	b.d.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 µg			BDP/FF pMDI 200/12 µg			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
Poziom glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	375	363; 388	45	377	364; 390	99,6 (95,1; 104,3)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 74. Inne punkty końcowe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 400/24 µg			
	N	Średnia	SD	95% CI
Śródpłucne odkładanie się BDP/FF	9	54	4,9	48,5; 64,2
Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P)	9	1,57	0,29	1,29; 2,03
Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T)	9	1,29	0,13	1,16; 1,48

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 75. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 n/N (%)	BDP/FF pMDI 200/12 n/N (%)
TEAE ogółem	6/47 (12,8)	8/45 (17,8)
Najczęściej występujące TEAE		
Ból głowy	1/47 (2,1)	2/45 (4,4)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Palpitacje	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Poważne TEAE	1 (2,1)	0/45 (0,0)
Poważne TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Ciężkie TEAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (2,1)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do zgonu	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)

Badania jednoramienne

Chetta 2021

Tab. 76. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego - badanie Chetta 2021.

	Ocena wg GOLD				Łącznie (N=69)
	1 (N=19)	2 (N=20)	3 (N=20)	4 (N=10)	
Przepływ podczas aktywacji BAM, l/min					
Pierwsza inhalacja	42,9±6,4 (28,8-52,1)	40,3±4,2 (33,8-50,9)	41,1±7,0 (18,1-51,4)	44,8±7,5 (29,2-56,2)	41,9±6,3 (18,1-56,2)
Druga inhalacja	43,6±7,4 (32,5-57,1)	40,8±5,6 (26,6-47,4)	43,4±5,2 (34,1-56,5)	41,0±6,9 (30,1-48,6)	42,4±6,2 (26,6-57,1)

PIF, l/min					
Pierwsza inhalacja	74,1±20,8 (47,7-125,4)	69,1±17,7 (45,3-103,4)	63,5±15,0 (40,5-97,5)	63,5±20,2 (31,5-104,5)	68,0±18,4 (31,5-125,4)
Druga inhalacja	71,9±22,1 (45,1-135,9)	70,5±12,9 (45,4-90,7)	66,4±17,8 (41,3-101,7)	55,3±14,3 (32,0-82,3)	67,6±17,9 (32,0-135,9)
Czas do aktywacji BAM, s					
Pierwsza inhalacja	0,10 (0,06-0,49)	0,14 (0,05-0,49)	0,16 (0,02-0,63)	0,14 (0,07-0,49)	0,13 (0,02-0,63)
Druga inhalacja	0,21 (0,06-0,53)	0,13 (0,05-0,31)	0,16 (0,07-0,72)	0,15 (0,05-0,31)	0,16 (0,05-0,72)
Czas do PIF, s					
Pierwsza inhalacja	0,58 (0,38-1,56)	0,54 (0,36-1,17)	0,54 (0,11-1,46)	0,53 (0,42-0,99)	0,54 (0,11-1,56)
Druga inhalacja	0,56 (0,38-1,70)	0,60 (0,36-1,31)	0,63 (0,11-1,37)	0,45 (0,19-1,05)	0,59 (0,11-1,70)
Łączny czas inhalacji, s					
Pierwsza inhalacja	2,73 (1,86-4,24)	2,38 (0,96-3,34)	2,33 (0,98-4,03)	2,21 (0,77-3,20)	2,51 (0,77-4,24)
Druga inhalacja	2,68 (1,87-4,30)	2,33 (1,18-3,50)	2,40 (1,45-3,78)	2,11 (0,46-3,09)	2,44 (0,46-4,30)
Łączna objętość inhalowanego leku, l					
Pierwsza inhalacja	2,28±0,67 (1,27-4,05)	1,70±0,60 (0,51-2,66)	1,75±0,73 (0,38-3,65)	1,51±0,62 (0,31-2,26)	1,85±0,70 (0,31-4,05)
Druga inhalacja	2,15±0,76 (1,18-4,36)	1,73±0,54 (0,68-2,42)	1,73±0,56 (0,65-2,83)	1,23±0,62 (0,17-1,97)	1,78±0,67 (0,17-4,36)

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (zakres) dla przepływu przy aktywacji BAM, PIF i całkowitej objętości wdechowej oraz mediana (zakres) w przypadku czasu do aktywacji BAM, czasu do PIF i całkowitego czasu inhalacji.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, BAM - mechanizm uruchamiany oddechem (ang. *breath-actuated mechanism*), PIF - szczytowy przepływ wdechowy (ang. *peak inspiratory flow*).

Pisi 2021

Tab. 77. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 - badanie Pisi 2021.

	V1	V2	V3
Liczba pacjentów	43	38	38
CAT (0-40)	13 [11-17]	6 [4-9]*	4 [3-7]*
MRC (0-4)	1 [1, 2]	1 [0-1]*	1 [0-1]*
FEV_1 (% oczekiwanego)	43 ± 8	49 ± 13*	50 ± 12*
FEV_1 (l)	1,21 ± 0,33	1,43 ± 0,43*	1,44 ± 0,43*
RV/TLC (%)	59 ± 7	53 ± 7*	53 ± 7*
R5-20 [kPa/ (l/s)]	0,23 ± 0,09	0,16 ± 0,09*	0,16 ± 0,08*
X5 [kPa/ (l/s)]	-0,34 ± 0,13	-0,25 ± 0,13*	-0,27 ± 0,15*
AX5 [kPa/ l]	3,11 ± 1,6	1,98 ± 1,5*	2,08 ± 1,4

Wartości są wyrażone jako średnia ± SD lub mediana [25-75 percentyl].

* p<0,05 vs V1.

Sergio 2011

Tab. 78. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP - badanie Sergio 2011.

	Średnia (l/min)	SD	Zakres
Średnia wartość PIF	97,9	18,8	51-120

PIF - szczytowa wartość przepływu wdechowego (ang. *peak inspiratory flow*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Virchow 2018

Tab. 79. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego - badanie Virchow 2018.

	MMAD[a] (µm)	FPDb (µg)	FPF[b] (% emitowanej dawki)	ED[c] (µg*/kBq**)
BDP, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,05	56,4 ± 3,8	68,1 ± 1,9	73,3 ± 3,8*
Formoterol, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,43 ± 0,05	3,3 ± 0,3	71,2 ± 1,9	4,4 ± 0,2*
BDP, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,50 ± 0,00	66,0 ± 3,8	74,1 ± 1,3	71,7 ± 2,5*
Formoterol, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,06	3,7 ± 0,12	69,6 ± 2,0	4,9 ± 0,3*
BDP + formoterol, partia oznakowana (wykrywanie radioaktywności)	1,40 ± 0,10	-	69,4 ± 3,0	943 ± 93**

[a] MMAD: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

[b] FPD i FPF: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); przetestowano trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii dwukrotnie (n = 6).

[c] ED: dla każdej z trzech oznakowanych partii, trzy inhalatory badano raz (n = 9); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

ED - emitowana dawka (ang. *emitted dose*); FPD - dawka drobnych cząstek (ang. *fine particles dose*); FPF - frakcja drobnych cząstek (ang. *fine particles fraction*); HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*); MMAD - mediana masy średnicy aerodynamicznej (ang. *median mass of aerodynamic diameter*).

* oznacza dane wyrażone jako µg; ** reprezentuje dane wyrażone jako kBq.

Tab. 80. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem - badanie Virchow 2018.

	Zdrowi (n=10)	Astma (n=9)	POChP (n=9)
Odkładanie w płucach (% wyemitowanej dawki)	55,2 ± 3,7 (50,5; 62)	56,2 ± 5,8 (45,3; 63,6)	54,9 ± 4,9 (48,5; 64,2)
Odkładanie pozaklatkowe (% wyemitowanej dawki)	43,2 ± 4,2 (35,7; 48,8)	41,8 ± 5,6 (34,5; 53,7)	41,8 ± 4,8 (33,8; 46,9)
Ilość wydychana (% wyemitowanej dawki)	1,63 ± 0,72 (0,80; 3,00)	1,92 ± 1,55 (0,40; 5,80)	3,28 ± 1,56* (1,30; 5,40)
C/P	1,23 ± 0,19 (0,95; 1,54)	2,02 ± 0,59** (1,41; 3,27)	1,57 ± 0,29 (1,29; 2,03)
C/T	1,12 ± 0,11 (0,94; 1,27)	1,47 ± 0,19 (1,25; 1,80)	1,29 ± 0,13 (1,16; 1,48)
P/T	1,18 ± 0,06 (1,11; 1,29)	0,96 ± 0,13 (0,77; 1,11)	1,07 ± 0,07 (0,92; 1,17)
VAR (liczba pikseli)	0,0001 ± 0,0000 (0,0001; 0,0001)	0,0003 ± 0,0002*** (0,0001; 0,0008)	0,00018 ± 0,00007 (0,0001; 0,0003)

Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe (zakres).

VAR - wariancja liczby pikseli; C/P - stosunek osadzania centralnego do obwodowego; C/T - stosunek osadzania centralnego do całkowitego; P/T - stosunek osadzania obwodowego do całkowitego.

* p = 0,0116 w porównaniu z osobami zdrowymi.

** p = 0,0002 w porównaniu z osobami zdrowymi.

*** p = 0,0029 w porównaniu z osobami zdrowymi.

3.10.2 Zidentyfikowane ograniczenia

3.10.2.1 Ograniczenia analizy

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne, przez co nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz, należy przy

tym mieć na uwadze, iż zidentyfikowane badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu statystycznego zgodnie z oceną ROB-2 wg Cochrane, a tym samym jego jakość należy uznać za wysoką.

Dodatkowo zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne, jednak w żadnym z nich nie było grupy kontrolnej, co stanowi ograniczenie analizy, gdyż uniemożliwia wyciągnięcie wniosków porównawczych. Badania oceniono jako umiarkowanej jakości - 3 z nich były dobrze i szczegółowo opisane, co mimo braku kontroli pozytywnie rzutuje na ich jakość oraz wiarygodność wniosków z nich płynących.

Heterogeniczność zidentyfikowanych obserwacyjnych badań jednoramiennych uniemożliwiła zestawienie ze sobą danych z poszczególnych badań.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji stosowanej wśród chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej terapii przez co niemożliwe było zestawienie wyników z badań prowadzonych w kontrolowanych warunkach badania klinicznego z danymi realnymi, niemniej jednak większość zidentyfikowanych badań dotyczyła jednej lub 2 wizyt i warunki badania nie powinny tym samym znacznie odbiegać od warunków rzeczywistych, gdyż i w jednym i w drugim przypadku aplikacja leku przeprowadzana jest przez pacjenta.

3.10.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Badanie Sergio 2011 zidentyfikowano wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, a dostępne dane były bardzo ograniczone, przez co trudno jest analizować oraz wyciągać wiarygodne wnioski z badania.

W badaniu Singh 2017 głównym przedmiotem oceny było bezpieczeństwo kardiologiczne leczenia, tym samym analiza nie zawiera oceny najważniejszych z punktu widzenia terapii POChP miar efektywności. Miary te oceniano w badaniach jednoramiennych, o które uzupełniono analizę.

3.10.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych z zakresu zastosowania beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji w populacji pacjentów z POChP. Zidentyfikowano natomiast oceny HTA agencji europejskich, w których odniesiono się do kwestii efektywności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania beklametazonu/formoterolu w postaci proszku do inhalacji w populacji pacjentów z POChP. Dane z wyżej wspomnianych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 81. Analizy agencji HTA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GMWMG 2021	POChP	Preparat Fostair NEXThaler 100/6 jest zalecany w ścieżce terapeutycznej POChP jako jedna z terapii pierwszego wyboru.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		W analizie preferowana ścieżka terapeutyczna obejmuje zastosowanie inhalatora w postaci suchego proszku (DPI) i inhalatora z odmierzaną dawką (MDI); ważne jest, aby wspólnie z pacjentem podjąć decyzję o wyborze urządzenia, z którego pacjenci będą mogli właściwie korzystać. Preferowane są inhalatory DPI i *Soft-mist* ze względu na ich znacznie mniejszy wpływ na ślad węglowy. W publikacji nie odnoszono się bezpośrednio do dowodów z badań klinicznych.
AWMSG 2015	Leczenie objawowe pacjentów z ciężką POChP (FEV_1 < 50% wartości normy) i powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których występują istotne objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Fostair NEXThaler jest wskazany u osób dorosłych.	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek. Oznacza to, iż przyjęto co najmniej porównywalną skuteczność nowej formulacji leku w stosunku do formulacji istniejącej wcześniej.
HAS 2020	Leczenie objawowe pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).	Pozytywna rekomendacja refundacyjna dla preparatów INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER w dawkach 100 µg/6 µg i 200 µg/6 µg. Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu INNOVAIR NEXTHALER i/FORMODUAL NEXTHALER, 100 µg/6 µg, proszek do inhalacji są umiarkowane w objawowym leczeniu pacjentów z ciężką postacią POChP (FEV_1 < 50% wartości teoretycznej) i zaostrzeniami w wywiadzie, u których pomimo regularnego leczenia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela utrzymują się istotne objawy ze strony układu oddechowego.

3.10.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania skojarzenia beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane i 4 badania obserwacyjne, jednoramienne. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej ani opracowań wtórnych.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące skojarzenie beklametazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji z tym samym skojarzeniem lekowym w postaci tradycyjnego inhalatora we wnioskowanym wskazaniu.

W badaniu RCT oceniano głównie punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa pod względem kardiologicznym, przez co nie oceniono miar rekomendowanych przez wytyczne kliniczne do oceny efektywności terapii POChP. Miary takie zastosowano natomiast w badaniach obserwacyjnych również uwzględnionych w analizie. Oceniono w nich takie zmienne, jak:

- przepływ podczas aktywacji BAM, l/min;
- PIF, l/min;
- czas do aktywacji BAM, s;
- czas do PIF, s;
- łączny czas inhalacji, s;
- łączna objętość inhalowanego leku, l;

- MRC, 0-4;
- FEV_1, % oczekiwanego;
- FEV_1, l;
- RV/TLC, %

i inne. Powyższe punkty końcowe są istotne z punktu widzenia przedmiotowej jednostki chorobowej i preferowane do pomiaru efektywności terapii POChP.

Włączone do analizy badanie RCT zostało ocenione wg skali Cochrane jako praca o niskim ryzyku błędu systematycznego. Dwa badania obserwacyjne oceniono na 5/8 punktów w skali NICE, jedno - na 6/8 punktów, a jedno - na 3/8 punktów w skali NICE Świadczy to o ich umiarkowanej jakości.

Niewielka liczba dostępnych badań, a także znaczna przewaga badań niekontrolowanych wynika zapewne ze specyfiki analizowanej interwencji, która jest nową formulacją leku od dawna dostępnego na rynku, o ugruntowanej pozycji w ścieżce terapeutycznej postępowania w POChP, a także udowodnionej i niekwestionowanej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Nowa postać leku nie wpływa na efektywność i bezpieczeństwo poszczególnych składowych leku, tj. beklometazonu i formoterolu, lecz pozytywnie wpływa na jego dystrybucję i łatwość aplikacji, zatem niesie wyłącznie wartość dodaną i stanowi alternatywę dla istniejącej terapii.

Brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych - w toku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono publikacji opisujących efektywność praktyczną, jak również opracowań wtórnych. Poza argumentami wymienionymi w akapicie powyżej, prawdopodobnie uwarunkowane jest to faktem, że nowa formulacja leku jest dostępna na rynku od niedawna.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 82. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparator n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Przepływ podczas aktywacji BAM, l/min											
1 (kohortowe, jednoramienne)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	69	Brak	1. inhalacja: 41,9±6,3 (18,1-56,2) 2 inhalacja: 42,4±6,2 (26,6-57,1)	Krytyczna (8)	⊕⊕◯◯
PIF, l/min											
1 (kohortowe, jednoramienne)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	69	Brak	1. inhalacja: 68,0±18,4 (31,5-125,4) 2. inhalacja: 67,6±17,9 (32,0-135,9)	Krytyczna (8)	⊕⊕◯◯
MRC, 0-4											
1 (kohortowe, jednoramienne)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	43 (V1); 38 (V2, V3)	Brak	V1: 1 (1-2) V2: 1 (0-1) V3: 1 (0-1)	Krytyczna (8)	⊕⊕◯◯
FEV_1, % oczekiwanego											
1 (kohortowe, jednoramienne)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	43 (V1); 38 (V2, V3)	Brak	V1: 43 ± 8 V2: 49 ± 13 V3: 50 ± 12	Krytyczna (9)	⊕⊕◯◯
FEV_1, l											

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	**Ryzyko błędu systematycznego**	**Niespójność**	**Bezpośredniość**	**Brak precyzji**	**Błąd publikacji**	**Czynniki podwyższające jakość dowodów**	**Interwencja n/N**	**Komparator n/N**	**Wyniki**	**Waga punktu końcowego**	**Jakość dowodów ogółem**
1 (kohortowe, jednoramienne)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	43 (V1); 38 (V2, V3)	Brak	V1: 1,21 ± 0,33 V2: 1,43 ± 0,43 V3: 1,44 ± 0,43	Krytyczna (9)	⊕⊕◯◯

3.11 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler®) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

4 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

Zidentyfikowano poszerzone dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Fostex Nexthaler®, pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 29) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Fostex Nexthaler® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 83. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 25.05.2022) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	26
Choroby serca	421
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	52
Choroby endokrynologiczne	27
Choroby oka	119
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	576
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 051
Choroby wątroby i dróg żółciowych	7
Choroby układu odpornościowego	51
Infekcje i choroby pasożytnicze	282
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	923
Odchylenia w parametrach badań	247

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	73
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	416
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Choroby układu nerwowego	774
Zaburzenia ciąży, połogu i okresu okołoporodowego	22
Kwestie związane z produktem	863
Choroby psychiczne	347
Choroby nerek i układu moczowego	35
Choroby układu rozrodczego i piersi	32
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 455
Choroby skóry i tkanki podskórnej	341
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	19
Choroby naczyniowe	132
ŁĄCZNIE	**3 717**

4.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Fostex Nexthaler®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 30).

Tab. 84. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 25.05.2022) [*vigiaccess.org*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	24
Choroby serca	476
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	8
Choroby ucha i błędnika	52
Choroby endokrynologiczne	23
Choroby oka	118
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	733
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 154
Choroby wątroby i dróg żółciowych	7
Choroby układu odpornościowego	60

Infekcje i choroby pasożytnicze	303
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	891
Odchylenia w parametrach badań	247
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	456
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Choroby układu nerwowego	968
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	20
Kwestie związane z produktem	856
Choroby psychiczne	369
Choroby nerek i układu moczowego	31
Choroby układu rozrodczego i piersi	30
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 619
Choroby skóry i tkanki podskórnej	416
Zaburzenia społeczne	7
Procedury chirurgiczne i medyczne	18
Choroby naczyniowe	132
ŁĄCZNIE	**9 097**

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Astma oskrzelowa

Tab. 85. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 27.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	beclomethasone [MH] OR beclomethasone [TW] OR beclometasone [TW] OR beclomethasone dipropionate [TW] OR beclometasone dipropionate [TW]	4 013
#2	formoterol [NM] OR formoterol [TW] OR formoterol fumarate [TW] OR eformoterol [TW] OR arformoterol [TW] OR BD 40A [TW] OR oxis [TW] OR foradil [TW]	2 866
#3	#1 AND #2	253
#4	beclomethasone and formoterol [TW]	253
#5	beclomethasone plus formoterol [TW]	0
#6	beclomethasone-formoterol combination [TW]	4
#7	beclomethasone-formoterol fixed combination [TW]	13
#8	beclomethasone/formoterol [TW]	50
#9	beclomethasone dipropionate/formoterol [TW]	28
#10	beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate [TW]	37
#11	CHF 1535 [TW]	4
#12	fostex [TW]	3
#13	nexthaler [TW] OR NEXT DPI [TW]	175
#14	fostair [TW] OR inuvair [TW] OR kantos [TW] OR kantos master [TW]	4
#15	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	423
#16	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 543 081
#17	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw])OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND	573 445

	(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])	
#18	effective* [tw]	2 311 887
#19	real [tw] AND world [tw]	72 522
#20	practice* [tw]	2 311 887
#21	retrospective [tw]	1 215 166
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	6 119 690
#23	#15 AND #22	219
#24	animals [MH]	25 513 989
#25	humans [MH]	20 503 099
#26	#24 NOT #25	5 010 890
#27	**#23 NOT #26**	143

Tab. 86. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 27.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'beclometasone'/exp	7 734
#2	'beclometasone dipropionate'/exp	8 246

#3	beclometasone OR beclomethasone OR 'beclometasone dipropionate' OR 'beclomethasone dipropionate'	15 664
#4	#1 OR #2 OR #3	15 664
#5	'formoterol'/exp	6 441
#6	'formoterol fumarate'/exp	1 198
#7	formoterol OR 'formoterol fumarate' OR eformoterol OR arformoterol OR 'BD 40A' OR oxis OR foradil	10 492
#8	#5 OR #6 OR #7	10 492
#9	#4 AND #8	2 166
#10	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'/exp	292
#11	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'	387
#12	'beclomethasone and formoterol'	11
#13	'beclomethasone plus formoterol'	22
#14	'beclomethasone-formoterol combination'	**7**
#15	'beclomethasone-formoterol fixed combination'	**2**
#16	'beclomethasone/formoterol'	**101**
#17	'beclomethasone dipropionate/formoterol'	**50**
#18	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'	**387**
#19	'CHF 1535'	**3**
#20	fostex	**20**
#21	nexthaler	**123**
#22	'NEXT DPI'	**4**
#23	fostair OR inuvair OR kantos OR 'kantos master'	**69**
#24	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	**2 260**
#25	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	**2 114 084**
#26	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	**3 320 940**
#27	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	**385 659**
#28	#26 AND #27	**305 117**
#29	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	**477 495**
#30	effective*	3 224 764
#31	real AND world	140 909
#32	'retrospective study'/de	1 250 249
#33	practical	354 667
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	4 682 583
#35	#25 OR 28 OR #29 OR #34	6 541 075
#36	#24 AND #30	1 033

#37	'animal'/exp	30 579 260
#38	'human'/exp	24 788 968
#39	#37 NOT #38	5 790 292
#40	#36 NOT #39	1 030
#41	**#36 AND #39 [embase]/lim**	**1 017**

Tab. 87. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy *Cochrane Library*, dane na dzień 27.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 143
#2	beclomethasone OR beclometasone OR "beclomethasone dipropionate" OR "beclometasone dipropionate"	2 761
#3	#1 OR #2	2 761
#4	formoterol OR "formoterol fumarate" OR eformoterol OR arformoterol OR "BD 40A" OR oxis OR foradil	3 568
#5	#3 AND #4	434
#6	"beclomethasone and formoterol"	15
#7	"beclomethasone plus formoterol"	8
#8	"beclomethasone-formoterol combination"	4
#9	"beclomethasone-formoterol fixed combination"	1
#10	"beclomethasone/formoterol"	84
#11	"beclomethasone dipropionate/formoterol"	35
#12	"beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate"	31
#13	"CHF 1535"	64
#14	Fostex	2
#15	Nexthaler	43
#16	"NEXT DPI"	14
#17	fostair OR inuvair OR kantos OR "kantos master"	49
#18	**#5 OR #6 O #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17**	**343**

POChP

Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]	63 344
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text Word]	56 627
#3	Chronic Obstructive Lung Disease [Text Word]	4 461

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	COPD [Text Word]	54 235
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	97 461
#6	Beclomethasone [Mesh]	3 068
#7	Beclomethasone dipropionate [Text Word]	1 952
#8	Beclometasone dipropionate [Text Word]	143
#9	BDP [Text Word]	1 676
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 316
#11	Formoterol Fumarate [Mesh]	2 014
#12	Formoterol Fumarate [Text Word]	2 080
#13	FF [Text Word]	11 774
#14	#11 OR #12 OR #13	13 752
#15	#10 AND #14	193
#16	Dry Powder Inhalers [Mesh]	1 279
#17	Dry powder inhaler [Text Word]	1 725
#18	DPI [Text Word]	7 942
#19	#16 OR #17 OR #18	9 378
#20	#15 AND #19	33

Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	6 283
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	15 551
#3	Chronic Obstructive Lung Disease	12 522
#4	COPD	18 046
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23 218
#6	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 143
#7	Beclomethasone dipropionate	1 647
#8	Beclometasone dipropionate	502
#9	BDP	1 080
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 430
#11	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 188
#12	Formoterol Fumarate	1 708
#13	FF	3 294
#14	#11 OR #12 OR #13	4 778
#15	#10 AND #14	298
#16	MeSH descriptor: [Dry Powder Inhalers] explode all trees	168

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	Dry powder inhaler	1 858
#18	DPI	1 012
#19	#16 OR #17 OR #18	2 328
#20	#15 AND #19	85

Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	159 344
#2	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease	110 857
#3	#1 OR #2	171 473
#4	'beclomethasone dipropionate'	8 725
#5	'beclometasone dipropionate'	8 075
#6	#4 OR #5	9 075
#7	'formoterol fumarate'	2 183
#8	#6 AND #7	682
#9	'dry powder inhaler'	5 364
#10	#8 AND #9	128

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]	63 344
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text Word]	56 627
#3	Chronic Obstructive Lung Disease [Text Word]	4 461
#4	COPD [Text Word]	54 235
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	97 461
#6	Beclomethasone [Mesh]	3 068
#7	Beclomethasone dipropionate [Text Word]	1 952
#8	Beclometasone dipropionate [Text Word]	143
#9	BDP [Text Word]	1 676
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 316
#11	Formoterol Fumarate [Mesh]	2 014
#12	Formoterol Fumarate [Text Word]	2 080
#13	FF [Text Word]	11 774

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	#11 OR #12 OR #13	13 752
#15	#10 AND #14	193
#16	Dry Powder Inhalers [Mesh]	1 279
#17	Dry powder inhaler [Text Word]	1 725
#18	DPI [Text Word]	7 942
#19	#16 OR #17 OR #18	9 378
#20	#15 AND #19	33

Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	6 283
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	15 551
#3	Chronic Obstructive Lung Disease	12 522
#4	COPD	18 046
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23 218
#6	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 143
#7	Beclomethasone dipropionate	1 647
#8	Beclometasone dipropionate	502
#9	BDP	1 080
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 430
#11	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 188
#12	Formoterol Fumarate	1 708
#13	FF	3 294
#14	#11 OR #12 OR #13	4 778
#15	#10 AND #14	298
#16	MeSH descriptor: [Dry Powder Inhalers] explode all trees	168
#17	Dry powder inhaler	1 858
#18	DPI	1 012
#19	#16 OR #17 OR #18	2 328
#20	#15 AND #19	85

Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	159 344
#2	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease	110 857
#3	#1 OR #2	171 473
#4	'beclomethasone dipropionate'	8 725
#5	'beclometasone dipropionate'	8 075
#6	#4 OR #5	9 075
#7	'formoterol fumarate'	2 183
#8	#6 AND #7	682
#9	'dry powder inhaler'	5 364
#10	#8 AND #9	128

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 94. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]	63 344
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text Word]	56 627
#3	Chronic Obstructive Lung Disease [Text Word]	4 461
#4	COPD [Text Word]	54 235
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	97 461
#6	Beclomethasone [Mesh]	3 068
#7	Beclomethasone dipropionate [Text Word]	1 952
#8	Beclometasone dipropionate [Text Word]	143
#9	BDP [Text Word]	1 676
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 316
#11	Formoterol Fumarate [Mesh]	2 014
#12	Formoterol Fumarate [Text Word]	2 080
#13	FF [Text Word]	11 774
#14	#11 OR #12 OR #13	13 752
#15	#10 AND #14	193
#16	Dry Powder Inhalers [Mesh]	1 279
#17	Dry powder inhaler [Text Word]	1 725
#18	DPI [Text Word]	7 942
#19	#16 OR #17 OR #18	9 378
#20	#15 AND #19	33

Tab. 95. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	6 283
#2	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	15 551
#3	Chronic Obstructive Lung Disease	12 522
#4	COPD	18 046
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23 218
#6	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	1 143
#7	Beclomethasone dipropionate	1 647
#8	Beclometasone dipropionate	502
#9	BDP	1 080
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 430
#11	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	1 188
#12	Formoterol Fumarate	1 708
#13	FF	3 294
#14	#11 OR #12 OR #13	4 778
#15	#10 AND #14	298
#16	MeSH descriptor: [Dry Powder Inhalers] explode all trees	168
#17	Dry powder inhaler	1 858
#18	DPI	1 012
#19	#16 OR #17 OR #18	2 328
#20	#15 AND #19	85

Tab. 96. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 19.05.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease'	159 344
#2	chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease	110 857
#3	#1 OR #2	171 473
#4	'beclomethasone dipropionate'	8 725
#5	'beclometasone dipropionate'	8 075
#6	#4 OR #5	9 075
#7	'formoterol fumarate'	2 183
#8	#6 AND #7	682
#9	'dry powder inhaler'	5 364
#10	#8 AND #9	128

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Astma oskrzelowa

Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
CT-02	CLINICAL STUDY REPORT NO.: CCD-0705-CSR-0027: A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT DPIR inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged ≥12 years under treatment with inhaled corticosteroids. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Version No.: 1.0. 16 July 2010.	Udowodnienie równoważności (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) kombinacji BDP+FF dostarczanych przez NEXT DPI® oraz pMDI HFA w populacji chorych na astmę.
CT-03	CLINICAL STUDY REPORT No.: CCD-1009-CSR-0043: A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomised, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® one inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg one inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® one inhalation bid. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Version No.: Final. 26 January 2012. Sergio F, Francisco C, Muraro A, Kanniess F. Beclometasone/formoterol administered via extrafine dry powder inhaler in controlled asthmatic patients: Comparison with pMDI and beclometasone monotherapy. European Respiratory Journal. 2012;40 (Supp. 56):314 [P1798]. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 1-5. Kanniess F, Scuri M, Vezzoli S, Francisco C, Petruzzelli S. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler(®)) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. Pulm Pharmacol Ther. 2015 Feb;30:121-7. doi: 10.1016/j.pupt.2014.07.006. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25088067.	Udowodnienie porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa kombinacji BDP+FF (100/6 µg) dostarczanych przez inhalatory DPI (NEXThaler®) oraz pMDI dwa razy dziennie w populacji chorych na astmę.

POChP

Tab. 97. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Vierchow 2018	Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, Sommerer K, Häussermann S, Mariotti F. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler® Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018 Oct;31(5):269-280	Odkładanie się w płucach i wzór dystrybucji w drogach oddechowych Fostex Nexthaler.
Singh 2017	Singh D, Ciurlia G, Piccinno A, Muraro A, Bocchi M, Scuri M. Acute cardiovascular safety of two formulations of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in COPD patients: A single-dose, randomised, placebo-controlled crossover study. Pulm Pharmacol Ther. 2017 Feb;42:43-51	Wpływ na układ krwionośny.

Chetta 2021	Chetta A, Yorgancioglu A, Scuri M, Barile S, Guastalla D, Dekhuijzen PNR. Inspiratory flow profile and usability of the NEXThaler, a multidose dry powder inhaler, in asthma and COPD. BMC Pulm Med. 2021 Feb 25;21(1):65	Profil oddechowy i łatwość aktywacji BAM.
Sergio 2011	Sergio F, Chetta A, Pisi G, et al. A novel NEXT DPI dry powder inhaler and its use in asthmatic and COPD population [abstract no. P831]. Eur Respir J. 2011;38(Suppl 55):152	Aktywacja w zależności od ciężkości choroby i wieku.
Pisi 2021	Pisi R, Aiello M, Piraino A, Paleari D, Frizzelli A, Bertorelli G, Chetta A. Beclomethasone/Formoterol in Extra-Fine Formulation Improves Small Airway Dysfunction in COPD Patients. Pulm Ther. 2021 Jun;7(1):133-143	Wpływ na jakość życia, duszności i dysfunkcję małych dróg oddechowych.

Badania efektywności praktycznej

Astma oskrzelowa

Tab. 98. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Bakakos 2022	Bakakos P, Chatziapostolou P, Katerelos P, Efstathopoulos P, Korkontzelou A, Katsaounou P. Extrafine Beclometasone Dipropionate/Formoterol NEXThaler on Device Usability, Adherence, Asthma Control and Quality of Life. A Panhellenic Prospective, Non-Interventional Observational Study in Patients with Asthma-The NEXT-Step Study. J Pers Med. 2022 Jan 22;12(2):146. doi: 10.3390/jpm12020146. PMID: 35207635; PMCID: PMC8876660.	Ocena użyteczności/ zadowolenia z inhalatora NEXThaler oraz przestrzegania i stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną podczas przyjmowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS).

POChP

Nie zidentyfikowano.

Opracowania wtórne

Astma oskrzelowa

Nie zidentyfikowano.

POChP

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Astma oskrzelowa

Tab. 99. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
CT-01	CLINICAL STUDY REPORT No.: CCD-0809-CSR-0015: A phase II, multinational, multicentre, double blind, double dummy, randomised, 5-way cross-over, placebo and active controlled clinical study to test the non-inferiority of a single dose of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg dry powder) via NEXT DPI® 1 or 4 inhalations versus CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) pMDI with HFA-134a propellant 1 or 4 puffs on FEV_1 AUC_{0-12h} in partly controlled adult asthmatic patients. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Version No.: 2.0. 26 July 2010. Zuccaro F, Sergio F, Petruzzelli S, Singh D. Therapeutic equivalence of beclomethasone dipropionate/formoterol administered via NEXTTM DPI with beclomethasone dipropionate/formoterol administered via HFA pMDI in adult asthmatic patients. European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain, September 18-22, 2010 [P4540].	Badanie fazy II typu *cross-over*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI.
CT-04	CLINICAL STUDY REPORT No.: CCD-1015-CSR-0046: A Single-Dose, Open Label, Two-Way Crossover, Clinical Pharmacology Study of Four Inhalations of CHF 1535 100/6 NEXT DPI® (Fixed Combination of Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol Fumarate 6 µg) Versus The Same Dose of CHF 1535 100/6 pMDI Both Administered With Charcoal Block. Singh D, Lucci G, Acerbi D, Francesco S, Montagna I, Vezzoli S. Lung bioavailability of beclometasone dipropionate and formoterol fumarate fixed dose combination administered using a pMDI or a novel DPI: NEXThaler®. European Respiratory Journal. 2012;40 (Suppl. 56):382 [P2147]. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 1-5.	Badanie fazy II typu *cross-over*, oceniające właściwości farmakokinetyczne pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI.
Singh 2012	Singh D, van den Berg F, Leaker B, Corradi M, Jabbal S, Collarini S, Mongelli V, Santoro L, Piccinno A, Biondaro S, Lipworth B. Comparison of the effect of beclometasone/formoterol in asthma patients after methacholine-induced bronchoconstriction: A noninferiority study using metered dose vs. dry powder inhaler. Br J Clin Pharmacol. 2019 Apr;85(4):729-736. doi: 10.1111/bcp.13847. Epub 2019 Feb 3. PMID: 30586199; PMCID: PMC6422816.	Badanie typu *cross-over*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI.

Tab. 100. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
TRINITY	TRINITY	Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1919-1929	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Buttini 2016	Buttini F, Brambilla G, Copelli D, Sisti V, Balducci AG, Bettini R, Pasquali I. Effect of Flow Rate on In Vitro Aerodynamic Performance of NEXThaler(®) in Comparison with Diskus(®) and Turbohaler(®) Dry Powder Inhalers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016 Apr;29(2):167-78	Badanie przeprowadzone in-vitro.
b.d.	Luo 2022	Luo Z, Lucci G, Santoro L, Topole E, Mariotti F. Pharmacokinetic profile of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate administered through a novel dry-powder inhaler in Chinese healthy volunteers. Pulm Pharmacol Ther. 2022 May 4:102129	Populacja zdrowych ochotników.
TRIVERSYTI	TRIVERSYTI	Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, Papi A, Grapin F, Guasconi A, Georges G. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI randomised controlled trial. Respir Res. 2021 Mar 23;22(1):90	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE	Scuri 2018	Scuri M, Fabbri LM, Singh D, Roche N, Corradi M, Alessandro G, Isabella M, Prunier H, Cohuet G, Vezzoli S, Petruzzelli S, Papi A. Reduction in fatal events with ICS-containing medications: results of safety pooled analysis from the trilogy, trinity and tribute studies. American journal of respiratory and critical care medicine 2018; Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2018. United States. 197(MeetingAbstracts)	Abstrakt konferencyjny dotyczący badań nie uwzględnionych w analizie.
b.d.	Singh 2012	Singh D, Lucci G, Acerbi D, Francesco S, Montagna I, Vezzoli S, Khurana S, Poli G. Lung bioavailability of beclometasone dipropionate and formoterol fumarate fixed dose combination administered using a pMDI or a novel DPI: nEXThaler. European respiratory journal 2012; 40	Niewłaściwa populacja - pacjenci z astmą.
TRILOGY, TRINITY	Scuri 2017A	Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J; Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: results of safety analysis from the trilogy and trinity studies; Thorax, 2017, 72, A233-	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Singh 2014	Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, Pierzchała W, Sayiner A, Szilasi M, Terzano C, Vestbo J. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. BMC pulmonary medicine 2014; 14(null): 43	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
TRIVERSYTI	Georges 2020	Georges G, Zheng J-P, Li Z, Li H, Lee KH, Baldi S, Grapin F, Guasconi A, Papi A, Singh D. Effect of extra-fine triple therapy with becomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (pMDI) on exacerbations in east asian patients with copd: the TRIVERSYTI study. Chest 2020; 158(4): A1785-A1786.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
TRILOGY, TRINITY	Scuri 2017B	Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Spinola M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: a post-hoc analysis from trilogy and trinity studies. Thorax 2017; 72(Suppl 3): A231-A232.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
TRINITY	Scuri 2017C	Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Extrafine single inhaler triple therapy reduces use of rescue medication in COPD patients: results from the trinity study. American journal of respiratory and critical care medicine 2017; 195(null): null.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.

TRINITY	Scuri 2017D	Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Effect of extrafine single inhaler triple therapy on lung function and use of rescue medication: results from the trinity study. Thorax 2017; 72(null): A230-.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
TRIVERSYTI	Baldi 2021	Baldi S, Zheng J, Zhao L, Lin H, Kwan-Ho L, Papi A, Grapin F, Guasconi A, Georges G. Effect of extra-fine triple therapy (BDP/FF/GB) pressurized metered-dose inhaler (PMDI) on patient reported outcomes in east Asian patients with COPD: triversyti study interim analysis results. Thorax 2021; 76(SUPPL 1): A110-A111.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Jetzer 2018	Jetzer MW, Morrical BD, Schneider M, Edge S, Imanidis G. Probing the particulate microstructure of the aerodynamic particle size distribution of dry powder inhaler combination products. Int J Pharm. 2018 Mar 1;538(1-2):30-39	Badanie przeprowadzone in-vitro.
b.d.	Farkas 2017	Farkas Á, Lewis D, Church T, Tweedie A, Mason F, Haddrell AE, Reid JP, Horváth A, Balásházy I. Experimental and computational study of the effect of breath-actuated mechanism built in the NEXThaler® dry powder inhaler. Int J Pharm. 2017 Nov 25;533(1):225-235	Badanie przeprowadzone in-vitro.
b.d.	Lavorini 2017	Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, Confusion, and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. Chest. 2017 Jun;151(6):1345-1355	Odpowiedzi na pytania dotyczące inhalatorów pMDI i DPI.
b.d.	Watz 2021	Watz H, Barile S, Guastalla D, Topole E, Cocconi D, Mignot B, Belmans D, Duman D, Poli G, Fabbri LM. Targeting the Small Airways with Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta Agonist Dry Powder Inhalers: A Functional Respiratory Imaging Study. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2021 Sep;34(5):280-292	Porównanie różnych inhalatorów DPI.
b.d.	Shur 2021	Shur J., Price R.; Development of a novel in vitro integrated dissolution and permeability methodology for orally inhaled and nasal drug products; Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2021 34:5 (A10)	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Nakada 2021	Nakada H, Aomori T, Mochizuki M. Effect of a lever aid on hand strength required for using a handheld inhaler correctly. Int J Pharm. 2021 Mar 1;596:120249	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Tashkin 2020	Tashkin DP. Further Evidence of Varying Risks and Benefits of Different Inhaled Corticosteroid/Long-acting Beta-agonist Combinations in COPD. Chest. 2020 May;157(5):1067-1069	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Tashkin 2020B	Tashkin DP, Amin AN, Kerwin EM. Comparing Randomized Controlled Trials and Real-World Studies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Jun 2;15:1225-1243	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Chouaid 2019	Chouaid C, Germain N, De Pouvourville G, Aballéa S, Korchagina D, Baldwin M, Le Lay K, Luciani L, Toumi M, Devillier P. Patient preference for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment inhalers: a discrete choice experiment in France. Curr Med Res Opin. 2019 May;35(5):785-792	Ocena preferencji pacjentów co do typów inhalatorów.
b.d.	Yeung 2018	Yeung S, Traini D, Lewis D, Young PM. Dosing challenges in respiratory therapies. Int J Pharm. 2018 Sep 5;548(1):659-671	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Ray 2013	Ray SM, Barger Stevens AR. Choosing the right inhaled medication device for COPD. Am Fam Physician. 2013 Nov 15;88(10):650, 652	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
b.d.	Capstick 2012	Capstick TG, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Expert Rev Respir Med. 2012 Feb;6(1):91-101; quiz 102-3	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.

Badania efektywności praktycznej

Astma oskrzelowa

101. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Virchow 2018	Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, Sommerer K, Häussermann S, Mariotti F. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler® Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018 Oct;31(5):269-280. doi: 10.1089/jamp.2016.1359. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29989511; PMCID: PMC6161336.	Badanie oceniające właściwości farmakokinetyczne pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI.

POChP

Tab. 102. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ming 2020	Ming SWY, Haughney J, Ryan D, Small I, Lavorini F, Papi A, Singh D, Halpin DMG, Hurst JR, Patel S, Ochel M, Kocks J, Carter V, Hardjojo A, Price DB. A Comparison of the Real-Life Clinical Effectiveness of the Leading Licensed ICS/LABA Combination Inhalers in the Treatment for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 26;15:3093-3103	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
Chang 2020	Chang TY, Chien JY, Wu CH, Dong YH, Lin FJ. Comparative Safety and Effectiveness of Inhaled Corticosteroid and Long-Acting β2-Agonist Combinations in Patients With COPD. Chest. 2020 May;157(5):1117-1129	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
Darba 2015	Darbà J, Ramírez G, Sicras A, Francoli P, Torvinen S, Sánchez-de la Rosa R. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 29;10:2335-45	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.

Opracowania wtórne

Astma oskrzelowa

Nie zidentyfikowano.

POChP

Tab. 103. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Castellanos Clemente 2007	"Castellanos Clemente Y., Garcia Palomo M., Solorzano Martin A., Dominguez Castro A., Molina Garcia T., Giron Duch C., Sanchez-Rubio Ferrandez J.; Features and clinical efficiency of drug inhalation systems; Atencion Farmaceutica 2007 9:1 (34-44)"	Brak pełnego tekstu publikacji. Publikacja w języku hiszpańskim.
Berkenfeld 2015	Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. AAPS PharmSciTech. 2015 Jun;16(3):479-90	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji. Review o inhalatorach DPI.
Melani 2016	Melani AS, Paleari D. Maintaining Control of Chronic Obstructive Airway Disease: Adherence to Inhaled Therapy and Risks and Benefits of Switching Devices. COPD. 2016;13(2):241-50	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji. Review o leczeniu chorób płuc.

Singh 2018	Singh D.; Single inhaler triple therapy with extrafine beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018 19:11 (1279-1287)	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji. Review o BDP/FF/GB.
Dhillon 2017	Dhillon S.; Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate metered-dose and dry-powder inhalers in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a profile of their use; Drugs and Therapy Perspectives 2017 33:6 (260-271)	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji. Review o BDP/FF.
Cochrane Review 2018	Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 3;12(12):CD012620	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
Cochrane Review 2013	De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD009769	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Astma oskrzelowa

Nie zidentyfikowano.

POChP

Nie zidentyfikowano.

clinicaltrialsregister.eu

Astma oskrzelowa

Tab. 104. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrailregister.eu - data ostatniego przeszukania 07.06.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2010-023281-47	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid.	Badanie CT-03 włączone do niniejszej analizy.
2008-000401-11	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation inhalation powder, administered via the NEXT™ inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 µg/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged ≥ 12 years under treatment with inhaled corticosteroids.	Badanie CT-02 włączone do niniejszej analizy.

POChP

Tab. 105. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrailregister.eu - data ostatniego przeszukania 07.06.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2013-002966-38	A phase II, partial-blind, randomized, placebo-controlled, 5-way cross-over clinical pharmacology study to evaluate the pharmacodynamics of BDP/B17MP and formoterol across two different dose levels of CHF 1535 Nexthaler® DPI and CHF 1535 pMDI (both fixed combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) in adult COPD patients.	Badanie Singh 2017 włączone do niniejszej analizy

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Astma oskrzelowa

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25).

Tab. 106. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CT02	pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥ 18 lat (ośrodki w Niemczech, Węgrzech i Rosji) oraz ≥ 12 lat (ośrodki w pozostałych krajach) rozpoznanie umiarkowanej do ciężkiej astmy objawowej leczonej za pomocą kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania **FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela** udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji w czasie wizyty przesiewowej, zdefiniowana jako zmiana FEV_1 ≥12% i ≥200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI (ATS/ERS 2005) dowód na częściową kontrolę astmy w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową zgodnie z wytycznymi GINA z 2006 r. chorzy niestosujący LABA przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania dawki dobowe uprzednio stosowanych kortykosteroidów wziewnych: < 2000 µg CFC-BDP lub BDP; < 800 µg HFA-BDP; < 1600 µg budesonidu; < 1000 µg flutykazonu; < 2000 µg flunisolidu; < 1200 µg mometazonu; < 1280 µg cyklezonidu minimalny przepływ wydechowy ≥ 40 l/min według *In-Check Oral* osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat* i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania gotowość do współpracy i szkolenia z umiejętności prawidłowego użycia inhalatorów NEXT DPI i pMDI **wynik ACQ ≥ 1,5**	kobiety w ciąży i karmiące oraz kobiety zdolne do zajścia w ciążę niestosujące skutecznej antykoncepcji istotne sezonowe zmiany stopnia nasilenia astmy lub występowanie astmy jedynie w przypadku ekspozycji na alergen lub uczulacz chemiczny niemal śmiertelna astma w historii (nawracające ciężkie ataki astmy, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu zaostrzenia astmy) zaostrzenie astmy lub infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową rozpoznanie POChP zgodnie z wytycznymi GOLD z 2006 roku mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, niedobór alfa1-antytrypsyny w historii rozpoznanie restrykcyjnej choroby płuc chorzy leczeni doustnie lub pozajelitowo za pomocą kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową (3 miesięcy dla kortykosteroidów o przedłużonym uwalnianiu podawanych pozajelitowo) nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania B2-agonistów i/lub kortykosteroidów wziewnych lub alergia na którykolwiek ze składników badanych leków zmiana wielkości dawki, schematu dawkowania, postaci leku lub preparatu kortykosteroidu wziewnego w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową przyjmowanie badanego leku w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową niezdolność do przestrzegania procedur badania lub leczenia wcześniejsze leczenie istotnych medycznie chorób serca, nerek, wątroby, neurologicznych i endokrynologicznych lub nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na obecność choroby, która może zakłócać bezpieczeństwo pacjenta, przestrzeganie zaleceń, wyniki badania w zależności od uznania badacza aktywny nowotwór lub nowotwór w przeszłości z mniej niż 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby (bez znaczenia czy była to miejscowa wznowa czy przerzuty); dopuszczono chorych z miejscowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (bez przerzutów) nieprawidłowy odstęp QT wg formuły Buzzeta w czasie wizyty przesiewowej (>450 msek)
CT03	kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat	kobiety w ciąży i karmiące oraz kobiety zdolne do zajścia w ciążę niestosujące skutecznej antykoncepcji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	rozpoznanie astmy zgodnie z wytycznymi GINA z 2009 r. ≥6 miesięcy przed wizytą przesiewową udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) zdefiniowana jako zmiana FEV_1 ≥12% i ≥200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI (ATS/ERS 2005); test mógł być również przeprowadzony w czasie wizyty przesiewowej **FEV_1 > 80% wartości należnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela** **wynik ACQ < 1,25** chorzy leczeni dotychczas za pomocą kortykosteroidów wziewnych w średnich dawkach lub połączeniem kortykosteroidów wziewnych i LABA w niskich dawkach osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat* i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania umiejętność prawidłowego użycia inhalatorów DPI, pMDI oraz elektronicznego pikflometru co najmniej 7 dostępnych pomiarów PEF przed podaniem dawki rano w ciągu ostatnich 14 dni okresu wstępnego	istotne sezonowe zmiany stopnia nasilenia astmy lub występowanie astmy jedynie w przypadku ekspozycji na alergen lub uczulacz chemiczny niemal śmiertelna astma w historii (nawracające ciężkie ataki astmy, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu zaostrzenia astmy) rozpoznanie POChP zgodnie z wytycznymi GOLD z 2009 roku hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy w ciągu 1 miesiąca przed wizytą przesiewową lub umiarkowane/ciężkie zaostrzenia astmy w czasie okresu wstępnego badania zakażenie dolnych dróg oddechowych w ciągu 1 miesiąca przed wizytą przesiewową mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli, niedobór alfa1-antytrypsyny w historii rozpoznanie restrykcyjnej choroby płuc chorzy leczeni doustnie lub pozajelitowo za pomocą kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową (3 miesięcy dla kortykosteroidów o przedłużonym uwalnianiu podawanych pozajelitowo) nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania β2-agonistów i/lub kortykosteroidów wziewnych lub alergia na którykolwiek ze składników badanych leków przyjmowanie badanego leku w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową wcześniejsze leczenie istotnych medycznie chorób serca, nerek, wątroby, neurologicznych i endokrynologicznych lub nieprawidłowości laboratoryjne wskazujące na obecność choroby, która może zakłócać bezpieczeństwo pacjenta, przestrzeganie zaleceń, wyniki badania w zależności od uznania badacza aktywny nowotwór lub nowotwór w przeszłości z mniej niż 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby (bez znaczenia czy była to miejscowa wznowa czy przerzuty); dopuszczono chorych z miejscowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (bez przerzutów)

ACQ - kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*); ATS/ERS - *American Thoracic Society/European Respiratory Society*; BDP - dwupropionian beklometazonu; CFC - chlorofluoroweglowodór; GINA - *Global Initiative for Asthma*; GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; HFA - hydrofluoroalkan; LABA - długodziałający B_2-mimetyk (ang. *long-acting B_2-agonist*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD); * paczko-rok - iloczyn liczby wypalonych papierosów dziennie i liczby lat podzielony przez 20.

POChP

Tab. 107. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chetta 2021 (badanie dotyczące POChP)	Kobiety i mężczyźni. Wiek min. 40 lat. Diagnoza POChP z różnymi stopniami ograniczenia przepływu powietrza w oparciu o spirometryczną klasyfikację ciężkości choroby zgodnie z wytycznymi GOLD 2013 Obecni lub byli palacze tytoniu z historią palenia co najmniej 10 paczko-lat.	Pacjenci z rozpoznaniem jakiejkolwiek restrykcyjnej choroby płuc. Diagnoza astmy.
Pisi 2021	Pacjenci obu płci. Wiek minimum 40 lat. Udokumentowana diagnoza POChP określona zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). Obecni lub byli palacze z historią palenia od co najmniej dziesięciu paczko-lat.	Pacjenci z zaostrzeniem w ciągu 4 tygodni przed włączeniem. Inne współistniejące choroby płuc (astma oskrzelowa, choroby restrykcyjne lub rozstrzenie oskrzeli); Ciężkie choroby współistniejące związane z POChP, takie jak niekontrolowana choroba układu krążenia, zapalenie płuc lub rak.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Pacjenci ze stosunkiem natężonej objętości wydechowej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w pierwszej sekundzie (FEV_1)/natężonej pojemności życiowej (FVC) <0,7 i przewidywanej FEV_1 <50%. Osoby o dużym wpływie POChP na ich stan zdrowia (CAT ≥10). Historia kliniczna dotycząca co najmniej jednego umiarkowanego zaostrzenia/rok. Pacjenci z POChP leczeni BDP/FF NEXThaler 100/6 µg w bardzo drobnym preparacie nie więcej niż 1 tydzień przed włączeniem.	Pacjenci w ciąży. Osoby niezdolne do spełnienia kryteriów akceptowalności i powtarzalności płucnych testów funkcjonalnych, zgodnie z dokumentem ATS/ERS.
Sergio 2011	Pacjenci pediatryczni (dzieci w wieku 5-11 lat, młodzież w wieku 12-17 lat) i dorośli (≥18 lat) z astmą oraz dorośli (≥40 lat) z POChP.	B.d.
Singh 2017	Pacjentci z POChP w wieku od 40 do 75 lat (włącznie). Pacjenci musieli mieć natężoną objętość wydechową po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 1 s [FEV_1] między 40 a 80% przewidywanego, a FEV_1/FVC [natężona pojemność życiowa] <0,7. Wszyscy byli palaczami lub byłymi palaczami z historią palenia od co najmniej 10 paczko-lat.	Rozpoznane zaburzenie układu oddechowego (inne niż POChP), aktualne rozpoznanie astmy lub alergiczny nieżyt nosa w wywiadzie. Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Zaostrzenie POChP wymagające ogólnoustrojowych steroidów i/lub antybiotyków lub infekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania. Potas w surowicy <3,5 mmol/l. Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana niewydolność serca lub niestabilna dusznica bolesna, nieprawidłowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram, odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (QTcF) >450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet, rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) >90 mmHg, skurczowe ciśnienie krwi (SBP) >160 mmHg lub stosowanie leków antyarytmicznych na serce; oraz niestabilna współistniejąca choroba, która w ocenie badacza może zakłócać wyniki badania. Pacjenci, którzy przyjmowali następujące leki na drogi oddechowe w ciągu 4 tygodni do badań przesiewowych: kortykosteroidy ogólnoustrojowe; doustni lub w nebulizacji b2-agoniści, antybiotyki stosowane w chorobach dolnych dróg oddechowych oraz pochodne ksantyny.
Virchow 2018	Mężczyźni i kobiety. Zdolność do właściwego posługiwania się DPI. Pacjenci z POChP w wieku 40-70 lat. Historia palenia tytoniu minimum 10 paczko-lat. FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na poziomie od 30% do 50% przewidywanych wartości, a FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ≤0,70 (wartość bezwzględna).	Klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne oraz klinicznie istotne i niekontrolowane zaburzenia serca, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologiczne, metaboliczne, neurologiczne lub psychiatryczne. Zmiana dawki lub rodzaju leków na astmę/POChP w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub zaostrzenie choroby w ciągu ostatnich 4 tygodni. Na 72 godziny przed inhalacją badanego leku nie zezwalano na LABA, długo działające leki antycholinergiczne, teofilinę lub BDP. Ponadto nie zezwolono na żadne b-blokery w ciągu ostatnich 24 godzin i żadne steroidy wziewne (z wyjątkiem BDP) w ciągu ostatnich 12 godzin. Żadne krótko działające leki antycholinergiczne lub b2-agonistyczne nie były dozwolone w ciągu 8 godzin przed inhalacją badanego leku.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Astma oskrzelowa

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach pierwotnych.

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion, jednak charakterystyka chorych pomiędzy badaniami różniła się znacznie.

Populacje w badaniach włączonych do analizy w większości stanowiły kobiety rasy białej w wieku ok. 40 lat z niewystarczająco kontrolowaną astmą ze wzrostem równym ok. 170 cm, masą ciała - ok. 75 kg i BMI - powyżej 25 kg/m^2. W badaniu CT-03 niepalący i byli palacze stanowili odpowiednio >90% i <10%. Czas od rozpoznania choroby w badaniu CT-03 wynosił 10-11 lat. W badaniu CT-02 w większości krajów dopuszczono możliwość kwalifikacji chorych w wieku ≥12 lat (jedynie w ośrodkach w Niemczech, Węgrzech i Rosji kwalifikowano chorych w wieku ≥18 lat), którzy stanowili 23,3% populacji w tym badaniu. W badaniu CT-03 kwalifikowano chorych w wieku ≥18 lat.

W badaniu CT-02 włączono chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą (FEV_1 > 40% i < 80% wartości należnej, ACQ ≥ 1,5), podczas gdy w badaniu CT-03 udział brali chorzy w wieku ≥18 lat z astmą lekką (FEV_1 > 80% wartości należnej, ACQ < 1,25). W związku z tym, wyjściowe parametry różniły się pomiędzy badaniami - patrz tabela poniżej. Średnia wartość FEV_1 na początku badania CT-02 i CT-03 wynosiła odpowiednio ok. 2 l i ok. 3 l, średnia wartość FVC - odpowiednio ≤3 l oraz ≥4 l, średnia wartość PEF rano i wieczorem - odpowiednio >300 l/min oraz >400 l/min, dobowa zmienność PEF - odpowiednio 12 i 8, natomiast średni wynik kwestionariusza ACQ - odpowiednio 2,5 i 0,45.

Większości chorych zakwalifikowanych do badań towarzyszyły inne choroby oprócz astmy, wszyscy chorzy leczeni byli uprzednio co najmniej 1 lekiem przeciwastmatycznym i również w czasie trwania badania większość chorych przyjmowało inne leki wraz z badanymi preparatami.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 108. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa azja-tycka, n (%)	Wzrost, cm, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m², średnia (SD)	Czas od rozp. astmy, lata, średnia (SD)	Niepalący, n (%)	Byli palacze, n (%)
CT02											
DPI 200/12	173	40,7 (19,2)	62 (35,8)	bd	bd	bd	bd	25,8 (5,8)	bd	bd	bd
MDI 200/12	173	40,2 (18,2)	72 (41,6)	bd	bd	bd	bd	26,3 (5,8)	bd	bd	bd
DPI 400/24	176	38,3 (19,2)	85 (48,3)	bd	bd	bd	bd	26,1 (5,8)	bd	bd	bd
MDI 400/24	172	41,6 (18,6)	73 (42,4)	bd	bd	bd	bd	25,7 (6,1)	bd	bd	bd
CT03											
DPI 200/12	251	43,7 (14,2)	104 (41,4)	251 (100,0)	0 (0,0)	168,7 (10,2)	76,2 (14,9)	26,7 (4,6)	10,6 (8,8)	226 (90,0)	25(10,0)
MDI 200/12	252	43,9 (14,8)	85 (33,9)	250 (99,6)	1 (0,4)	167,5 (8,7)	74,4 (15,1)	26,5 (4,8)	10,0 (9,0)	232 (92,4)	19 (7,6)
DPI BDP	252	44,4 (14,5)	88 (34,9)	252 (100,0)	0 (0,0)	167,4 (9,4)	73,9 (15,0)	26,4 (4,8)	11,0 (9,4)	234 (92,9)	18 (7,1)

Tab. 109. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Rasa kaukaska [n (%)]	Historia palenia tytoniu [n (%)]		% oczekiwanego FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela [średnia (SD)]	FEV_1/FVC po leku rozszerzającym oskrzela [średnia (SD)]	Tętno, bpm [średnia (SD)]	Odstęp QTcF, ms [średnia (SD)]
					Byli palacze	Obecni palacze				
Chetta 2021 (badanie dotyczące POChP)	69	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pisi 2021	43	69 (8)	31 (72)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Sergio 2011 (grupa pacjentów z POChP)	21	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	43 (8)	0,49 (0,09)	b.d.	b.d.
Singh 2017	49	62,8 (8,3)	22 (45)	49 (100)	23 (47)	26 (53)	60,0 (9,1)	0.47 (0,09)	72,3 (10,2)	420,7 (19,8)
Virchow 2018 (grupa pacjentów z POChP)	9	61,78 (5,91)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	37,22 (7,66)	b.d.	b.d.	b.d.

Tab. 110. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	FEV_1 (l) [średnia (SD)]	PIF (l/min) [średnia (SD)]	Leki na POChP stosowane wyjściowo [n (%)]					
				ICS + LABA + LAMA	ICS + LABA	LAMA	ICS + LAMA	ICS	LABA
Chetta 2021 (badanie dotyczące POChP)	69	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pisi 2021	43	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Sergio 2011 (grupa pacjentów z POChP)	21	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Singh 2017	49	b.d.	b.d.	19 (39)	12 (24)	8 (16)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Virchow 2018	9	1,12 (0,34)	69,9 (8,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Astma oskrzelowa

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

W badaniu CT-02 odsetek chorych, którzy ukończyli badanie wynosił ok. 92%, natomiast CT-03 – ok. 99%.

Najczęstszą przyczyną przerwania badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych, spełnienie kryteriów zezwalających na przerwanie leczenia oraz inne powody, rzadziej - nieprzestrzeganie protokołu, wycofanie zgody, brak spełnienia kryteriów włączenia czy brak skuteczności.

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie jest zależny od charakterystyki wyjściowej pacjentów (lepsze parametry wyjściowe w badaniu CT-03) oraz czasu leczenia (krótszy czas leczenia w badaniu CT-03), stąd obserwowane różnice pomiędzy badaniami należy interpretować w kontekście tych parametrów.

Tab. 111. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.

Badanie, grupa	Randomi-zowani, n (%)	Nieprzestrzeganie protokołu, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Brak spełnienia kryteriów włączenia, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Kryteria zezwalające na przerw. leczenia, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)
CT02									
DPI 200/12	173	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)	161 (93,1)
MDI 200/12	173	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,3)	6 (3,5)	0 (0,0)	3 (1,7)	159 (91,9)
DPI 400/24	176	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	6 (3,4)	163 (92,6)
MDI 400/24	174	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	8 (4,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	160 (92,0)
CT03									
DPI 200/12	251	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	249 (99,2)
MDI 200/12	252	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	249 (98,8)
DPI BDP	252	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	250 (99,2)

Tab. 112. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania / Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Chetta 2021 (badanie dotyczące POChP)	72	69*	69*	72	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pisi 2021	43	43	43	n.d.	6 (14)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Sergio 2011 (grupa pacjentów z POChP)	21	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Singh 2017	49	49	48	49	4 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Virchow 2018 (grupa pacjentów z POChP)	9	9	9	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Dwóch pacjentów nie miało dostępnych profili inhalacji [jeden stopień 1 i jeden stopień 3 wg GOLD] oraz jeden pacjent został wykluczony z powodu nieprawidłowej diagnozy POChP [stopień 1 wg GOLD].

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Astma oskrzelowa

Tab. 113. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność — pierwszorzędowe punkty końcowe	
Zmiana średniej wartości FEV_1 przed podanie dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia	CT-02, CT-03
Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia	CT-02, CT-03
Poczucie satysfakcji (FSI)	Bakakos 2022
Stosowanie się do zaleceń lekarza	Bakakos 2022
Skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe	
Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa	
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano, pole powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 od czasu	CT-02, CT-03
pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu	CT-02
Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	CT-02, CT-03
średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	CT-02, CT-03
dobowa zmienność PEF	CT-02, CT-03
Natężona pojemność życiowa (FVC)	
średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	CT-02, CT-03
pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu	CT-02
Przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%)	
średnia wartość FEF25-75% przed podaniem dawki rano	CT-02
Kontrola astmy	
średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	CT-02, CT-03
średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	CT-02, CT-03
odsetek dni bez objawów astmy	CT-02, CT-03
odsetek dni z astmą kontrolowaną	CT-02, CT-03
odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej	CT-02
średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ)	CT-02, CT-03
średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	CT-02, CT-03
odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)	CT-02, CT-03
zaostrzenia astmy	CT-02, CT-03
odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej	CT-02
Kontrola astmy	Bakakos 2022

Punkt końcowy	Komentarz
Jakość życia wg kwestionariusza AQLQ	Bakakos 2022
FEX1%	Bakakos 2022
Ograniczenie stosowania leków ratunkowych	Bakakos 2022
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	CT-02, CT-03
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	CT-02, CT-03
Zaburzenia układu nerwowego	CT-02, CT-03
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	CT-02
Zaburzenia układu krążenia	CT-02, CT-03
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania	CT-02, CT-03
Infekcje	CT-02, CT-03

POChP

Tab. 114. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność — pierwszorzędowe punkty końcowe	
Średnia częstość akcji serca po 4h (HR0-4h)	Singh 2017
Śródpłucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki)	Virchow 2018
Ocena profilu wdechowego	Chetta 2021
Przepływ i czas do wystrzelenia BAM	Chetta 2021
Możliwość aktywacji BAM	Sergio 2011
FEV_1	Sergio 2011
FVC	Sergio 2011
PIF	Sergio 2011
Poprawa jakości życia codziennego (mierzona metodą CAT) i zmniejszenie duszności (mMRC) po 12 tygodniach leczenia	Pisi 2021
Skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe	
Średni HR po 12h (HR0-12h), Szczytowy HR (oceniane podczas pierwszych 4 godzin po podaniu) i indywidualny punkt czasowy	Singh 2017
Odstęp QTcF, indywidualny punkt czasowy i częstość występowania podwyższonych wartości oraz klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych	Singh 2017
SBP i DBP po 12h (AUC_{0-12h})	Singh 2017
Potas i glukoza (AUC_{0-4h})	Singh 2017
Osadzanie poza klatką piersiową	Virchow 2018
Ilość wydychanego BDP/FF	Virchow 2018
Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) jako wskaźnik regionalnego osadzania w płucach	Virchow 2018
Wariancja liczby pikseli (VAR) jako wskaźnik jednorodności osadzanie się w płucach	Virchow 2018

Punkt końcowy	Komentarz
Odkładanie się leku w stosunku do dawki nominalnej	Virchow 2018
Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T)	Virchow 2018
Stosunek osadzania pośredniego do całkowitego (I/T)	Virchow 2018
Stosunek osadzania obwodowego do całkowitego (P/T)	Virchow 2018
Przyspieszenie początkowe (szybkość zmiany przepływu na początku wdechu)	Chetta 2021
Całkowita objętość wdechowa i czas inhalacji	Chetta 2021
FEV_1 i FEV_1 % przewidywanej wartości normalnej	Chetta 2021
FEV i FEV % przewidywanej wartości normalnej	Chetta 2021
FVC i FVC % przewidywanej wartości normalnej	Chetta 2021
FEV_1/FVC	Chetta 2021
PEF i PEF % przewidywanej wartości normalnej	Chetta 2021
PIF i czas do PIF	Chetta 2021
Poprawa parametrów czynności płuc związanych z dysfunkcją małych dróg oddechowych w 12. tygodniu	Pisi 2021
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Sergio 2011, Singh 2017
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Singh 2017

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Astma oskrzelowa

Metodyka badań.

Badanie	CT-02	CT-03
Metoda badania	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, potrójnie maskowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Bułgaria (10), Czechy (8), Niemcy (10), Węgry (11), Rumunia (9), Rosja (17), Ukraina (25)	104 ośrodki: Bułgaria, Niemcy, Węgry, Polska, Rumunia, Słowacja i Ukraina
Liczebność populacji	696*	755**
Czas obserwacji	12 tygodni#	8 tygodni#
Populacja	chorzy w wieku ≥12 lat z umiarkowaną do ciężkiej objawową astmą leczeni za pomocą kortykosteroidów wziewnych	chorzy w wieku ≥18 lat z astmą leczeni za pomocą kortykosteroidów wziewnych w średnich dawkach lub połączeniem kortykosteroidów wziewnych i LABA w niskich dawkach
Porównywane interwencje	BDP/FF NEXT DPI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo pMDI, 1 inhal. 2xd, n=173 BDP/FF pMDI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo NEXT DPI, 1 inhal. 2xd, n=173 BDP/FF NEXT DPI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo pMDI, 2 inhal. 2xd, n=176 BDP/FF pMDI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo NEXT DPI, 2 inhal. 2xd, n=174	BDP/FF NEXT DPI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo pMDI, 1 inhal. 2xd + placebo DPI, 1 inhal. 2xd, n=251 BDP/FF pMDI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo NEXT DPI, 1 inhal. 2xd + placebo DPI, 1 inhal. 2xd, n=252 BDP DPI, 1 inhal. 2xd (200 µg/d) + placebo NEXT DPI, 1 inhal. 2xd + placebo pMDI, 1 inhal. 2xd, n=252
Szczegółowy protokół leczenia	tak	tak
Metody statystyczne	opisane	opisane
Uzasadnienie liczebności próby	tak	tak
Sponsor badania	Chiesi Farmaceutici S.p.A	Chiesi Farmaceutici S.p.A
Analiza ITT	mITT^	mITT^
Hipoteza	H: *non-inferiority* BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI	H: *non-inferiority* BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI H: *superiority* BDP/FF NEXT DPI lepszy niż BDP DPI^^

* 1 pacjent w grupie BDP/FF pMDI 400/24 µg/d nie otrzymał żadnej dawki leku, w związku z czym został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa; u 1 pacjenta w grupie BDP/FF pMDI 400/24 µg/d nie oceniono żadnego z parametrów skuteczności po wizycie początkowej, w związku z czym pacjent został wykluczony z analizy skuteczności; 1 pacjent w grupie BDP/FF NEXT DPI 200/12 µg/d otrzymywał BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d między wizytą 2 a 3 (0-4 tydzień leczenia), w związku z czym w analizie skuteczności został oceniony zgodnie z zaplanowanym leczeniem (200/12 µg/d), natomiast w analizie bezpieczeństwa - w grupie BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d; 1 pacjent z grupy BDP/FF NEXT DPI 400/24 µg/d między wizytą 2 a 3 (0-4 tydzień leczenia) otrzymywał dodatkowo drugi lek aktywny (BDP/FF pMDI 400/24 µg/d) - pacjent został oceniony zgodnie z zaplanowanym leczeniem zarówno w analizie skuteczności, jak i bezpieczeństwa; ** 1 pacjent w grupie BDP/FF pMDI 200/12 µg/d nie spełnił kryteriów włączenia/wykluczenia i został randomizowany przez pomyłkę, w związku z czym nie otrzymał żadnej dawki leku i został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa; # przed rozpoczęciem podawania leku w badaniach zastosowano okres wstępny (ang. *run-in*) trwający 2 tygodnie (CT-02) lub 4 tygodnie (CT-03), podczas którego chorzy kontynuowali dotychczasową terapię (CT-02) lub przyjmowali BDP/FF pMDI (CT-03); po okresie wstępnym następowała randomizacja i właściwy okres leczenia trwający 12 tygodni (CT-02) lub 8 tygodni (CT-03), po czym obserwację (kontakt telefoniczny) wydłużono o 2 tygodnie (CT-02) lub 1 tydzień (CT-03) po przyjęciu ostatniej dawki leku w celu aktualizacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych; ^ w analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono co najmniej raz którykolwiek z parametrów skuteczności po wizycie początkowej, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

pierwszorzędowe punkty końcowe oceniono również w populacji per protocol (zgodnie z protokołem)' ^^ porównanie nieanalizowane w ramach niniejszego opracowania.

POChP

W tabeli przedstawiono dane dla badań/populacji z POChP, pominięto dane dotyczące astmy lub zdrowych ochotników.

Tab. 115. Metodyka badań.

	Chetta 2021	Pisi 2021	Sergio 2011	Singh 2017	Virchow 2018
Metoda badania	Otwarte jednoramienne, jednoośrodkowe badanie placebo fazy IIa	Pilotażowe, prospektywne, otwarte, jednoośrodkowe badanie fazy III	Wieloośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie placebo fazy III	Randomizowane, częściowo zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe badanie fazy III	Otwarte, jednoramienne badanie fazy III
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Skrzyżowane	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	1 ośrodek we Włoszech	1 ośrodek we Włoszech	1 ośrodek we Włoszech	1 ośrodek w UK	B.d.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	72/69/72	43/43/43	21/21/21	49/48/49	9/9/9
Czas obserwacji	1 wizyta	12 tygodni	1 dzień	42 dni (14 dni fazy wstępnej, następnie 5 wizyt z minimum 7 dniowym okresem wypłukania po wizycie)	2 dni
Populacja	Pacjenci z POChP ≥40. roku życia	Pacjenci z POChP ≥40. roku życia	Pacjenci z POChP ≥40. roku życia	Pacjenci z POChP ≥40. roku życia (do 75. r.ż.)	Pacjenci z POChP ≥40. roku życia (do 70. r.ż.)
Porównywane interwencje	NEXThaler DPI placebo	BDP/FF NEXThaler 100/6 µg	NEXThaler DPI placebo	Interwencja: BDP/FF DPI 100/6 µg Komparatory: BDP/FF pMDI 100/6 µg DPI placebo	Stała kombinacja BDP/FF znakowana radioaktywnie ^{99m}Technetium (^{99m}Tc), dostarczana przez urządzenie NEXThaler
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	B.d.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Non-inferiority	Nie dotyczy

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

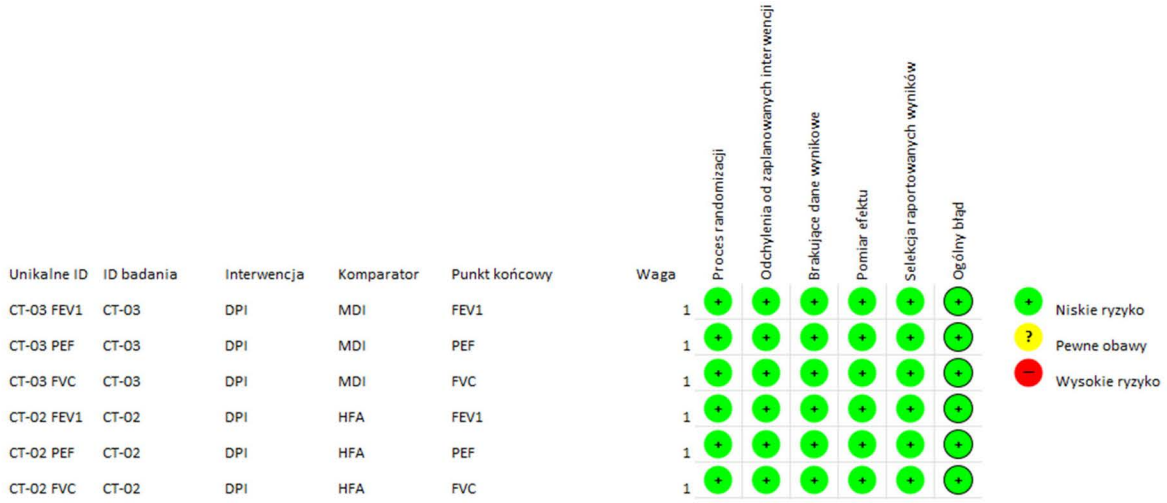
ROB-2 – badanie RCT

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w treści zasadniczej analizy.

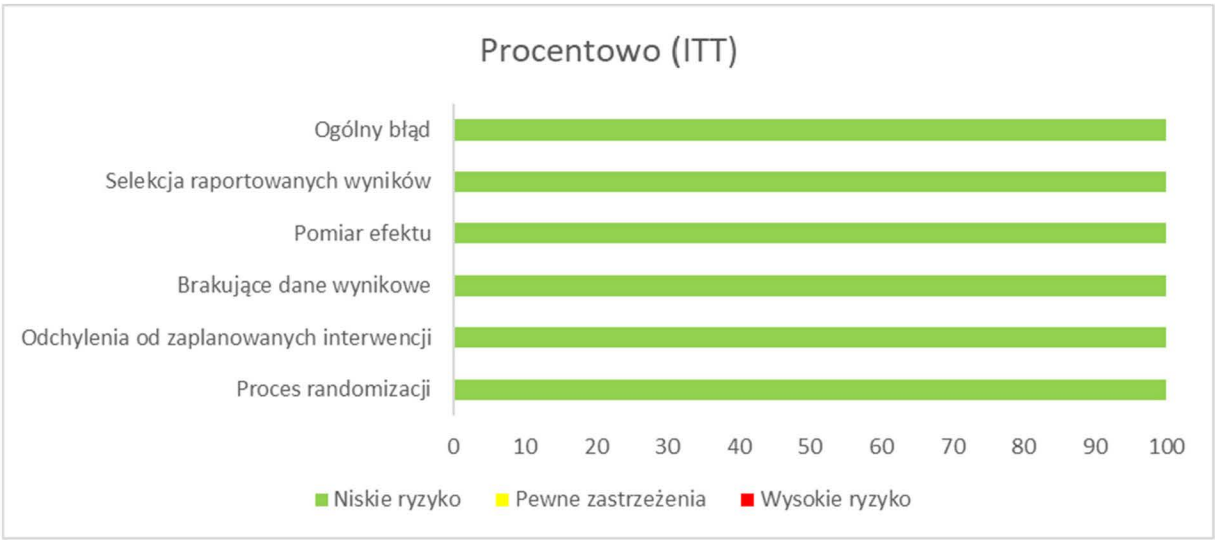
Poniżej na przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Astma oskrzelowa

Rys. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo.



W Tab. 118. przestawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CT-02	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysoka
CT-03	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysoka

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w sakli NICE.

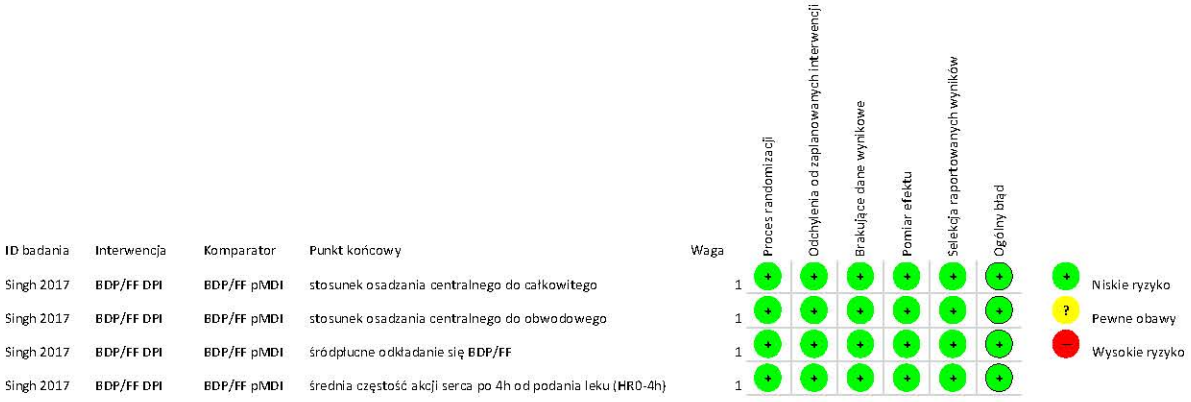
Ocenę jakości badania dotyczącego efektywności praktycznej preparatu Fostex NEXThaler®, złożonego z beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji, w populacja chorych z astmą oskrzelową według skali NICE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 117. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

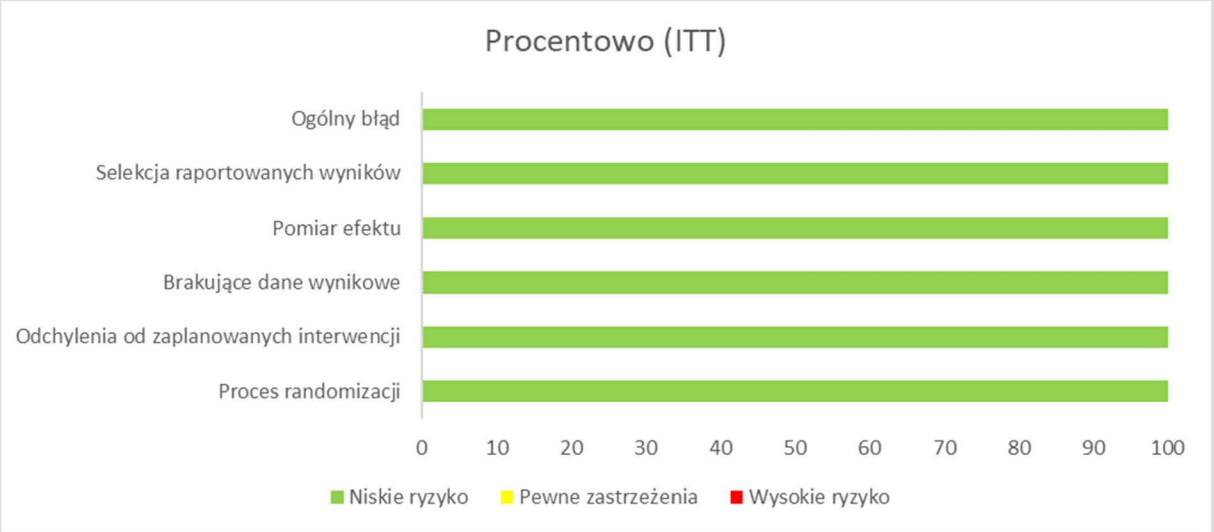
Pytanie	Bakakos 2022
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	**7/8**

POChP

Rys. 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



W Tab. 118. przestawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Singh 2017	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Niskie**	Niskie	Niskie	Niskie

* Departament Statystyk i Zarządzania Danymi Chiesi Farmaceutici SpA (sponsor badania) przygotował zrównoważony schemat losowania blokowego za pomocą systemu komputerowego. Każdy pacjent został przydzielony do jednej z pięciu sekwencji leczenia ułożonych w układzie 5 x 5 Latin Square.

** Pacjenci, badacze, monitorzy i pracownicy ośrodka oraz zespół kliniczny sponsora byli w trakcie badania zaślepieni względem przydziału do poszczególnych grup leczenia.

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 5%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

NICE - badania jednoramienne

Pytanie	Chetta 2021	Pisi 2021	Sergio 2011	Virchow 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie	Nie	Nie	B.d.
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Nie	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Nie	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Nie	Nie	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	5/8	3/8	5/8

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 119. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 120. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I — Interwencja, K — Komparator, SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE — błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu złożonego beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (Fostex Nexthaler®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 25.05.2022.

Lareb

Holenderskie Centrum Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Lareb otrzymało sześć zgłoszeń o krwiakach związanych ze stosowaniem beklometazonu/formoterolu (publikacja z 2017 roku). Raporty te dotyczyły pięciu kobiet i jednego mężczyzny w wieku od 34 do 70 lat. Ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów wziewnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia, co jest zgodne z długim opóźnieniem obserwowanym w czterech z sześciu raportów (od pięciu miesięcy do trzech lat). U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić plamica starcza, która może być alternatywnym wyjaśnieniem krwiaków obserwowanych u tych pacjentów (trzech pacjentów było w wieku powyżej 60 lat). Otrzymane doniesienia nie opisują stopnia, w jakim pacjenci ci otrzymywali również doustnie glikokortykosteroidy w sposób przerywany. Ponadto informacje o trombocytach i INR tych pacjentów nie były dostępne.

Powiązanie beklometazonu/formoterolu z krwiakiem jest poparte statystycznie istotną dysproporcjonalnością w bazie danych Lareb i WHO. W literaturze opisano krwiaki jako działanie niepożądane wziewnych kortykosteroidów (dla beklometazonu, a także dla innych kortykosteroidów wziewnych). W przypadku samego wziewnego beklometazonu wspomniano o tym już w jego ChPL. Ważne jest, aby użytkownicy inhalacji beklometazonem/formoterolem byli również świadomi, że może wystąpić zwiększona wrażliwość skóry na krwiaki.

Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Astma oskrzelowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (BDP/FF NEXT DPI) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (BDP/FF pMDI) w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β2-agonisty).

Tab. 121. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 1.

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	WMD [95% CI]	p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d				
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	2	419/415	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	1	333/323	-4,46 [-10,45; 1,52]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	2	321/322	-6,21 [-13,37; 0,94]	ns
średnia dobowa zmienność PEF	2	309/320	0,04 [-0,70; 0,77]	ns
średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	2	419/415	-0,01 [-0,11; 0,08]	ns
średnia wartość $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano	1	170/166	-0,19 [-0,38; 0,0003]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	2	403/396	0,03 [-0,12; 0,17]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	2	408/405	0,03 [-0,10; 0,15]	ns
odsetek dni bez objawów astmy	2	378/386	-1,92 [-6,07; 2,24]	ns
odsetka dni z astmą kontrolowaną	2	378/386	-1,30 [-5,58; 2,98]	ns
średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ)	2	413/409	-0,00 [-0,07; 0,06]	ns
średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	2	406/403	0,05 [-0,22; 0,31]	ns
odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)	2	408/403	0,18 [-3,92; 4,27]	ns
odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej	1	10/10	-3,90 [-15,87; 8,07]	ns
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	1	170/166	-0,08 [-0,17; 0,01]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	2	362/349	-1,71 [-6,12; 2,69]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	2	352/357	-3,85 [-8,48; 0,77]	ns
średnia dobowa zmienność PEF	2	341/341	0,06 [-0,50; 0,61]	ns
średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	2	170/166	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	2	418/412	-0,01 [-0,12; 0,10]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	2	420/416	0,00 [-0,09; 0,10]	ns
odsetek dni bez objawów astmy	2	411/402	-1,58 [-4,72; 1,56]	ns

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	WMD [95% CI]	p
odsetek dni z astmą kontrolowaną	2	411/402	-1,20 [-4,45; 2,04]	ns
średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	2	419/420	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns
odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)	2	419/416	0,56 [-2,69; 3,80]	ns
Pole powierzchni pod krzywą zależności (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej)				
FEV_1 od czasu	1	62/53	-0,30 [-0,60; -0,005]	0,046
FVC od czasu	1	62/53	-0,29 [-0,62; 0,04]	ns
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d				
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	1	175/170	-0,07 [-0,16; 0,02]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	1	80/80	-1,42 [-18,71; 15,87]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	1	65/69	-6,74 [-23,90; 10,42]	ns
średnia dobowa zmienność PEF	1	69/68	-0,67 [-3,43; 2,09]	ns
średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	1	175/170	-0,10 [-0,21; 0,01]	ns
średnia wartość $FEF_{25-75\%}$ przed podaniem dawki rano	1	175/170	0,01 [-0,16; 0,18]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	1	149/147	-0,20 [-0,74; 0,34]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	1	153/159	-0,22 [-0,70; 0,26]	ns
odsetek dni bez objawów astmy	1	132/133	6,16 [-2,03; 14,35]	ns
odsetka dni z astmą kontrolowaną	1	132/133	6,71 [-1,44; 14,86]	ns
średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ)	1	168/166	0,12 [-0,05; 0,29]	ns
średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	1	163/162	-0,08 [-0,45; 0,29]	ns
odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)	1	163/162	-2,48 [-11,73; 6,77]	ns
odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej	1	7/8	1,34 [-11,64; 14,32]	ns
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia				
średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki rano	1	175/170	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	1	105/107	-2,09 [-14,88; 10,70]	ns
średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	1	100/99	-7,41 [-19,08; 4,26]	ns
średnia dobowa zmienność PEF	1	97/98	0,20 [-1,74; 2,14]	ns

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	WMD [95% CI]	p
średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	1	175/170	-0,10 [-0,20; -0,002]	0,04
średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	1	162/162	-0,08 [-0,52; 0,36]	ns
średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	1	168/170	-0,26 [-0,66; 0,14]	ns
odsetek dni bez objawów astmy	1	155/158	2,83 [-2,92; 8,58]	ns
odsetek dni z astmą kontrolowaną	1	155/158	3,46 [-2,24; 9,16]	ns
średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	1	169/170	-0,01 [-0,36; 0,34]	ns
odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)	1	168/169	-1,27 [-9,07; 6,53]	ns
Pole powierzchni pod krzywą zależności (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej)				
FEV_1 od czasu	1	60/61	-0,04 [-0,28; 0,20]	ns
FVC od czasu	1	60/61	0,02 [-0,30; 0,34]	ns

Tab. 122. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 2.

Punkt końcowy	Liczba badań	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d							
odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej	1	156/151	0,66 [0,36; 1,22]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
zaostrzenia astmy łącznie	2	424/424	0,67 [0,03; 13,40]*	ns*	-0,002 [-0,05; 0,04]*	ns*	na
umiarkowane zaostrzenia astmy	2	424/424	0,85 [0,02; 36,64]*	ns*	-0,003 [-0,04; 0,04]*	ns*	na
ciężkie zaostrzenia astmy	1	251/251	1,33 [0,30; 5,90]	ns	0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d							
odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej	1	160/156	0,79 [0,39; 1,59]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
zaostrzenia astmy łącznie	1	176/172	2,44 [0,48; 12,42]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
umiarkowane zaostrzenia astmy	1	176/172	2,44 [0,48; 12,42];	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ciężkie zaostrzenia astmy	1	176/172	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

* wyniki w modelu efektów losowych.

Tab. 123. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
TEAEs łącznie	2	85/423 (20,1)	97/424 (22,9)	0,88 [0,69; 1,12]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	1/172 (0,6)	1/173 (0,6)	1,01 [0,06; 15,95]	ns	0,00003 [-0,02; 0,02]	ns	na
poważne TEAEs	2	3/423 (0,7)	4/424 (0,9)	0,78 [0,19; 3,13]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	2	5/423 (1,2)	5/424 (1,2)	1,00 [0,31; 3,24]	ns	0,00007 [-0,02; 0,02]	ns	na
astma	2	11/423 (2,6)	6/424 (1,4)	1,84 [0,69; 4,92]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
dysfonia	2	1/423 (0,2)	2/424 (0,5)	0,60 [0,08; 4,54]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
podrażnienie gardła	2	0/423 (0,0)	2/424 (0,5)	0,33 [0,03; 3,20]	ns	-0,005 [-0,01; 0,005]	ns	na
ból głowy	2	4/423 (0,9)	8/424 (1,9)	0,50 [0,15; 1,65]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zawroty głowy	1	0/251 (0,0)	1/251 (0,4)	0,33 [0,01; 8,14]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
hipertermia	1	1/172 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ból klatki piersiowej	1	2/172 (1,2)	0/173 (0,0)	5,03 [0,24; 103,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
nadciśnienie	2	4/423 (0,9)	1/424 (0,2)	3,01 [0,48; 18,99]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
tachykardia	1	0/172 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia	1	1/172 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 [0,05; 5,49]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	1/172 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
nudności	2	1/423 (0,2)	2/424 (0,5)	0,67 [0,11; 3,98]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
hiperglikemia	1	1/172 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 [0,05; 5,49]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
hipertriglicerydemia	1	2/172 (1,2)	0/173 (0,0)	5,03 [0,24; 103,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	2	7/423 (1,7)	9/424 (2,1)	0,78 [0,16; 3,80]*	ns*	-0,005 [-0,03; 0,02]*	ns*	na
nieżyt nosa	1	0/172 (0,0)	5/173 (2,9)	0,09 [0,01; 1,64]	ns	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	na
zapalenie gardła	2	5/423 (1,2)	7/424 (1,7)	1,00 [0,10; 10,19]*	ns*	-0,001 [-0,03; 0,03]*	ns*	na
zapalenie oskrzeli	2	2/423 (0,5)	2/424 (0,5)	1,00 [0,17; 5,77]	ns	0,00003 [-0,01; 0,01]	ns	na
zapalenie tchawicy i oskrzeli	1	0/172 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
wirusowe infekcje dróg oddechowych	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
infekcje dróg oddechowych ogółem	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TEAEs łącznie	1	56/177 (31,6)	62/173 (35,8)	0,88 [0,66; 1,18]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
poważne TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	1	3/177 (1,7)	2/173 (1,2)	1,47 [0,25; 8,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
astma	1	6/177 (3,4)	3/173 (1,7)	1,95 [0,50; 7,69]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
dysfonia	1	0/177 (0,0)	3/173 (1,7)	0,14 [0,01; 2,68]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na
podrażnienie gardła	1	2/177 (1,1)	1/173 (0,6)	1,95 [0,18; 21,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ból głowy	1	2/177 (1,1)	4/173 (2,3)	0,49 [0,09; 2,63]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
zawroty głowy	1	1/177 (0,6)	2/173 (1,2)	0,49 [0,04; 5,34]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
drżenie	1	7/177 (4,0)	0/173 (0,0)	14,66 [0,84; 254,78]	ns	0,04 [0,01; 0,07]	0,01	25 [14; 111]
hipertermia	1	0/177 (0,0)	3/173 (1,7)	0,14 [0,01; 2,68]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na
tachykardia	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	1/177 (0,6)	9/173 (5,2)	0,11 [0,01; 0,85]	0,03	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,009	na
dławica piersiowa	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok odnogi pęczka Hisa	1	1/177 (0,6)	2/173 (1,2)	0,49 [0,04; 5,34]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zatrucie pokarmowe	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
nudności	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ból brzucha	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
hiperglikemia	1	1/177 (0,6)	1/173 (0,6)	0,98 [0,06; 15,50]	ns	-0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
hipertriglicerydemia	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	n_i/ N_i (%)	n_k/N_k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zapalenie nosogardzieli	1	7/177 (4,0)	5/173 (2,9)	1,37 [0,44; 4,23]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
nieżyt nosa	1	1/177 (0,6)	0/173 (0,0)	2,93 [0,12; 71,50]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ostre zapalenie zatok	1	2/177 (1,1)	1/173 (0,6)	1,95 [0,18; 21,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
zapalenie gardła	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zapalenie oskrzeli	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zapalenie tchawicy i oskrzeli	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
wirusowe infekcje dróg oddechowych	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
infekcje dróg oddechowych ogółem	1	3/177 (1,7)	1/173 (0,6)	2,93 [0,31; 27,92]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

POChP

Badanie RCT - Singh 2017

Tab. 124. Zmienne ciągłe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 µg			BDP/FF pMDI 200/12 µg			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
HR 4h po podaniu leku	44	69,3	68,5; 70,1	44	69,5	68,7; 70,3	-0,2 (-1,3; 0,9)	b.d.
SBP AUC po 12h od podania leku	47	121,2	120,0; 122,5	45	120,9	119,5; 122,2	0,4 (-1,4; 2,2)	b.d.
DBP AUC po 12h od podania leku	47	68,8	67,8; 69,8	45	68,6	67,5; 69,6	0,2 (-1,2; 1,6)	b.d.
Poziom potasu (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	16,0	15,6; 16,4	45	16,2	15,8; 16,6	98,9 (95,6; 102,3)	b.d.
Poziom glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku	47	375	363; 388	45	377	364; 390	99,6 (95,1; 104,3)	b.d.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 125. Inne punkty końcowe - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 400/24 µg			
	N	Średnia	SD	95% CI
Śródpłucne odkładanie się BDP/FF	9	54	4,9	48,5; 64,2
Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P)	9	1,57	0,29	1,29; 2,03
Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T)	9	1,29	0,13	1,16; 1,48

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N - liczba pacjentów.

Tab. 126. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 n/N (%)	BDP/FF pMDI 200/12 n/N (%)
TEAE ogółem	6/47 (12,8)	8/45 (17,8)
Najczęściej występujące TEAE		
Ból głowy	1/47 (2,1)	2/45 (4,4)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Palpitacje	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Poważne TEAE	1 (2,1)	0/45 (0,0)
Poważne TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Ciężkie TEAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (2,1)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do zgonu	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)

Badania jednoramienne

Tab. 127. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego - badanie Chetta 2021.

	Ocena wg GOLD				Łącznie (N=69)
	1 (N=19)	2 (N=20)	3 (N=20)	4 (N=10)	
Przepływ podczas aktywacji BAM, l/min					
Pierwsza inhalacja	42,9±6,4 (28,8-52,1)	40,3±4,2 (33,8-50,9)	41,1±7,0 (18,1-51,4)	44,8±7,5 (29,2-56,2)	41,9±6,3 (18,1-56,2)
Druga inhalacja	43,6±7,4 (32,5-57,1)	40,8±5,6 (26,6-47,4)	43,4±5,2 (34,1-56,5)	41,0±6,9 (30,1-48,6)	42,4±6,2 (26,6-57,1)
PIF, l/min					
Pierwsza inhalacja	74,1±20,8 (47,7-125,4)	69,1±17,7 (45,3-103,4)	63,5±15,0 (40,5-97,5)	63,5±20,2 (31,5-104,5)	68,0±18,4 (31,5-125,4)
Druga inhalacja	71,9±22,1 (45,1-135,9)	70,5±12,9 (45,4-90,7)	66,4±17,8 (41,3-101,7)	55,3±14,3 (32,0-82,3)	67,6±17,9 (32,0-135,9)
Czas do aktywacji BAM, s					
Pierwsza inhalacja	0,10 (0,06-0,49)	0,14 (0,05-0,49)	0,16 (0,02-0,63)	0,14 (0,07-0,49)	0,13 (0,02-0,63)
Druga inhalacja	0,21 (0,06-0,53)	0,13 (0,05-0,31)	0,16 (0,07-0,72)	0,15 (0,05-0,31)	0,16 (0,05-0,72)
Czas do PIF, s					
Pierwsza inhalacja	0,58 (0,38-1,56)	0,54 (0,36-1,17)	0,54 (0,11-1,46)	0,53 (0,42-0,99)	0,54 (0,11-1,56)
Druga inhalacja	0,56 (0,38-1,70)	0,60 (0,36-1,31)	0,63 (0,11-1,37)	0,45 (0,19-1,05)	0,59 (0,11-1,70)
Łączny czas inhalacji, s					
Pierwsza inhalacja	2,73 (1,86-4,24)	2,38 (0,96-3,34)	2,33 (0,98-4,03)	2,21 (0,77-3,20)	2,51 (0,77-4,24)
Druga inhalacja	2,68 (1,87-4,30)	2,33 (1,18-3,50)	2,40 (1,45-3,78)	2,11 (0,46-3,09)	2,44 (0,46-4,30)
Łączna objętość inhalowanego leku, l					
Pierwsza inhalacja	2,28±0,67 (1,27-4,05)	1,70±0,60 (0,51-2,66)	1,75±0,73 (0,38-3,65)	1,51±0,62 (0,31-2,26)	1,85±0,70 (0,31-4,05)
Druga inhalacja	2,15±0,76 (1,18-4,36)	1,73±0,54 (0,68-2,42)	1,73±0,56 (0,65-2,83)	1,23±0,62 (0,17-1,97)	1,78±0,67 (0,17-4,36)

Dane przedstawiono jako średnia ± SD (zakres) dla przepływu przy aktywacji BAM, PIF i całkowitej objętości wdechowej oraz mediana (zakres) w przypadku czasu do aktywacji BAM, czasu do PIF i całkowitego czasu inhalacji.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, BAM - mechanizm uruchamiany oddechem (ang. *breath-actuated mechanism*), PIF - szczytowy przepływ wdechowy (ang. *peak inspiratory flow*).

Tab. 128. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 - badanie Pisi 2021.

	V1	V2	V3
Liczba pacjentów	43	38	38
CAT (0-40)	13 [11-17]	6 [4-9]*	4 [3-7]*
MRC (0-4)	1 [1, 2]	1 [0-1]*	1 [0-1]*
FEV_1 (% oczekiwanego)	43 ± 8	49 ± 13*	50 ± 12*
FEV_1 (l)	1,21 ± 0,33	1,43 ± 0,43*	1,44 ± 0,43*
RV/TLC (%)	59 ± 7	53 ± 7*	53 ± 7*
R5-20 [kPa/ (l/s)]	0,23 ± 0,09	0,16 ± 0,09*	0,16 ± 0,08*
X5 [kPa/ (l/s)]	-0,34 ± 0,13	-0,25 ± 0,13*	-0,27 ± 0,15*
AX5 [kPa/ l]	3,11 ± 1,6	1,98 ± 1,5*	2,08 ± 1,4

Wartości są wyrażone jako średnia ± SD lub mediana [25-75 percentyl].

* p<0,05 vs V1.

Tab. 129. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP - badanie Sergio 2011.

	Średnia (l/min)	SD	Zakres
Średnia wartość PIF	97,9	18,8	51-120

Tab. 130. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego - badanie Virchow 2018.

	MMAD[a] (µm)	FPDb (µg)	FPF[b] (% emitowanej dawki)	ED[c] (µg*/kBq**)
BDP, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,05	56,4 ± 3,8	68,1 ± 1,9	73,3 ± 3,8*
Formoterol, partia nieoznakowana (wykrywanie HPLC)	1,43 ± 0,05	3,3 ± 0,3	71,2 ± 1,9	4,4 ± 0,2*
BDP, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,50 ± 0,00	66,0 ± 3,8	74,1 ± 1,3	71,7 ± 2,5*
Formoterol, partia oznakowana (wykrywanie HPLC)	1,53 ± 0,06	3,7 ± 0,12	69,6 ± 2,0	4,9 ± 0,3*
BDP + formoterol, partia oznakowana (wykrywanie radioaktywności)	1,40 ± 0,10	-	69,4 ± 3,0	943 ± 93**

[a]MMAD: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

[b]FPD i FPF: dla każdej z trzech oznakowanych serii jeden inhalator badano raz (n = 3); przetestowano trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii dwukrotnie (n = 6).

[c]ED: dla każdej z trzech oznakowanych partii, trzy inhalatory badano raz (n = 9); trzy inhalatory z jednej nieoznakowanej partii zostały przetestowane dwukrotnie (n = 6).

ED - emitowana dawka (ang. *emitted dose*); FPD - dawka drobnych cząstek (ang. *fine particles dose*); FPF - frakcja drobnych cząstek (ang. *fine particles fraction*); HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*); MMAD - mediana masy średnicy aerodynamicznej (ang. *median mass of aerodynamic diameter*).

* oznacza dane wyrażone jako µg; ** reprezentuje dane wyrażone jako kBq.

Tab. 131. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem - badanie Virchow 2018.

	Zdrowi (n=10)	Astma (n=9)	POChP (n=9)
Odkładanie w płucach (% wyemitowanej dawki)	55,2 ± 3,7 (50,5; 62)	56,2 ± 5,8 (45,3; 63,6)	54,9 ± 4,9 (48,5; 64,2)
Odkładanie pozaklatkowe (% wyemitowanej dawki)	43,2 ± 4,2 (35,7; 48,8)	41,8 ± 5,6 (34,5; 53,7)	41,8 ± 4,8 (33,8; 46,9)
Ilość wydychana (% wyemitowanej dawki)	1,63 ± 0,72 (0,80; 3,00)	1,92 ± 1,55 (0,40; 5,80)	3,28 ± 1,56* (1,30; 5,40)
C/P	1,23 ± 0,19 (0,95; 1,54)	2,02 ± 0,59** (1,41; 3,27)	1,57 ± 0,29 (1,29; 2,03)
C/T	1,12 ± 0,11 (0,94; 1,27)	1,47 ± 0,19 (1,25; 1,80)	1,29 ± 0,13 (1,16; 1,48)
P/T	1,18 ± 0,06 (1,11; 1,29)	0,96 ± 0,13 (0,77; 1,11)	1,07 ± 0,07 (0,92; 1,17)
VAR (liczba pikseli)	0,0001 ± 0,0000 (0,0001; 0,0001)	0,0003 ± 0,0002*** (0,0001; 0,0008)	0,00018 ± 0,00007 (0,0001; 0,0003)

Wyniki przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe (zakres).

* p = 0,0116 w porównaniu z osobami zdrowymi.

** p = 0,0002 w porównaniu z osobami zdrowymi.

*** p = 0,0029 w porównaniu z osobami zdrowymi.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA. 20

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) —diagram PRISMA. 22

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) —diagram PRISMA. 23

Rys. 4. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 34

Rys. 5. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 35

Rys. 6. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 36

Rys. 7. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) (WMD). 38

Rys. 8. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 39

Rys. 9. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 40

Rys. 10. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 41

Rys. 11. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 42

Rys. 12. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD)..... 43

Rys. 13. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 44

Rys. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 45

Rys. 15. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) (WMD). 46

Rys. 16. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF25¬¬-75% przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 47

Rys. 17. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 48

Rys. 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 49

Rys. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 50

Rys. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 51

Rys. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 52

Rys. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 53

Rys. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 54

Rys. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 55

Rys. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RR). 56

Rys. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RD). 56

Rys. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 57

Rys. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 58

Rys. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD). 59

Rys. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD)..... 60

Rys. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD)..... 61

Rys. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RR). 62

Rys. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RD). 63

Rys. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RR). 64
Rys. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RD). 65
Rys. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RR). 66
Rys. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RD). 66
Rys. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD). 67
Rys. 39. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR). 75
Rys. 40. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD). 76
Rys. 41. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR). 77
Rys. 42. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD). 78
Rys. 43. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR). 80
Rys. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD). 81
Rys. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR). 81
Rys. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD). 82
Rys. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR). 84
Rys. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD). 84
Rys. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR). 85
Rys. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD). 85
Rys. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR). 87
Rys. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD). 87
Rys. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR). 87
Rys. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD). 88

Rys. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR). 90
Rys. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD). 91
Rys. 57. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR). 92
Rys. 58. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD). 93
Rys. 59. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR). 95
Rys. 60. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD). 95
Rys. 61. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR). 96
Rys. 62. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD). 97
Rys. 63. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RR). 99
Rys. 64. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RD). 100
Rys. 65. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RR). 101
Rys. 66. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RD). 102
Rys. 67 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA [Moher 2009]. 120
Rys. 68 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA [Moher 2009]. 121
Rys. 69 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA [Moher 2009]. 122
Rys. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. 186
Rys. 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. 186
Rys. 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. 188
Rys. 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. 189

Spis tabel

Tab. 1. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych. 7

Tab. 2. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zdarzenia niepożądane ogółem. 8

Tab. 3. Zmienne ciągłe - badanie Singh 2017. 8

Tab. 4. Inne punkty końcowe - badanie Singh 2017. 9

Tab. 5. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017. 9

Tab. 6. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego - badanie Chetta 2021. 9

Tab. 7. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 - badanie Pisi 2021. 10

Tab. 8. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP - badanie Sergio 2011. 10

Tab. 9. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego - badanie Virchow 2018. 11

Tab. 10. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem - badanie Virchow 2018. 11

Tab. 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 13

Tab. 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. 25

Tab. 13. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV_1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia. 34

Tab. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 35

Tab. 15. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 36

Tab. 16. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) 36

Tab. 17. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia. 38

Tab. 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia. 39

Tab. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 40

Tab. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia. 41

Tab. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 42

Tab. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia. 43

Tab. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 44

Tab. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej)..... 45

Tab. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF25¬¬-75% przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia. 46

Tab. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia. 47

Tab. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia..... 48

Tab. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia. 49

Tab. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 50

Tab. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia. 51

Tab. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 52

Tab. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia. 53

Tab. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 54

Tab. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia. 55

Tab. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia. .. 57

Tab. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia. 58

Tab. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 59

Tab. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia. 60
Tab. 39. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. 61
Tab. 40. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie. 62
Tab. 41. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy. 64
Tab. 42. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy. 65
Tab. 43. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w plwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia. 67
Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 1..... 70
Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 2. 71
Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI - zestawienie wyników, cz. 3. 72
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zdarzenia niepożądane ogółem. 74
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. 79
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu nerwowego. 83
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. 86
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu krążenia. 89
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania. 94
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Infekcje. 98
Tab. 54. Charakterystyka chorych w badaniu Bakakos 2022. 103
Tab. 55. Ocena siły dowodów w skali GRADE. 111
Tab. 56. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. 115
Tab. 57. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. 116
Tab. 58. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. 116
Tab. 59. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. 123
Tab. 60. Średnie HR po 4h od podania leku. 129
Tab. 61. SBP AUC po 12h od podania leku. 129

Tab. 62. DBP AUC po 12h od podania leku. 130
Tab. 63. Poziom potasu (AUC) we krwi po 4h od podania leku. 131
Tab. 64. Poziom glukozy (AUC) we krwi po 4h od podania leku. 131
Tab. 65. Śródpłucne odkładanie się BDP/FF. 132
Tab. 66. Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P). 132
Tab. 67. Stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T). 133
Tab. 68. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017. 133
Tab. 69. Badanie POChP: profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego.. 134
Tab. 70. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3. 136
Tab. 71. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego. 138
Tab. 72. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem. 139
Tab. 73. Zmienne ciągłe - badanie Singh 2017. 142
Tab. 74. Inne punkty końcowe - badanie Singh 2017. 143
Tab. 75. Zdarzenia niepożądane - badanie Singh 2017. 143
Tab. 76. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego - badanie Chetta 2021. 143
Tab. 77. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 - badanie Pisi 2021. 144
Tab. 78. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP - badanie Sergio 2011. 144
Tab. 79. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego - badanie Virchow 2018. 145
Tab. 80. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem - badanie Virchow 2018. 145
Tab. 81. Analizy agencji HTA. 146
Tab. 82. Ocena siły dowodów w skali GRADE. 149
Tab. 83. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 25.05.2022) [*adrreports.eu*]. 151
Tab. 84. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 25.05.2022) [*vigiaccess.org*]. 152
Tab. 85. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 27.05.2022 r. 154

Tab. 86. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 27.05.2022 r. 155
Tab. 87. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy *Cochrane Library*, dane na dzień 27.05.2022 r. 157
Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022. 157
Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 19.05.2022. 158
Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 19.05.2022. 159
Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022. 159
Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 19.05.2022. 160
Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 19.05.2022. 161
Tab. 94. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 19.05.2022. 161
Tab. 95. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 19.05.2022. 162
Tab. 96. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 19.05.2022. 162
Tab. 97. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. 163
Tab. 98. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna. 164
Tab. 99. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. 165
Tab. 100. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. 166
101. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. 168
Tab. 102. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. 168
Tab. 103. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. 168
Tab. 104. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrailregister.eu - data ostatniego przeszukania 07.06.2022 r. 170
Tab. 105. Wyniki przeglądu badań dostępnych na clinicaltrailregister.eu - data ostatniego przeszukania 07.06.2022 r. 170
Tab. 106. Kryteria włączenia i wykluczenia. 172
Tab. 107. Kryteria włączenia i wykluczenia. 173
Tab. 108. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1. 176
Tab. 109. Wyjściowe dane demograficzne. 177
Tab. 110. Wyjściowe dane demograficzne c.d. 177
Tab. 111. Chorzy, którzy nie ukończyli badania. 179
Tab. 112. Przyczyny nieukończenia badania. 180

Tab. 113. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. 181
Tab. 114. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. 182
Tab. 115. Metodyka badań. 185
Tab. 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 187
Tab. 117. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. 188
Tab. 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 189
Tab. 119. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. 191
Tab. 120. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. 191
Tab. 121. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 1. 194
Tab. 122. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 2. 197
Tab. 123. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników. 197
Tab. 124. Zmienne ciągłe – badanie Singh 2017. 201
Tab. 125. Inne punkty końcowe – badanie Singh 2017. 201
Tab. 126. Zdarzenia niepożądane – badanie Singh 2017. 201
Tab. 127. Profil przepływu wdechowego z monitorowania akustycznego – badanie Chetta 2021. 202
Tab. 128. Dane kliniczne i czynnościowe płuc pacjentów z POChP w V1, V2 i V3 – badanie Pisi 2021. 202
Tab. 129. Dane kliniczne dla pacjentów z POChP – badanie Sergio 2011. 203
Tab. 130. Średnia i odchylenie standardowe masowej mediany aerodynamicznej średnicy, wyemitowanej dawki, dawki drobnych cząstek i frakcji drobnych cząstek określonych podczas walidacji znakowania radiologicznego – badanie Virchow 2018. 203
Tab. 131. Odkładanie się u osób zdrowych oraz pacjentów z astmą i POChP po inhalacji czterech dawek BDP/FF (100/6 µg) preparatu NEXThaler znakowanego radioizotopem – badanie Virchow 2018. 203

Bibliografia

Anderson 2005	Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. Eur Respir Rev. 2005;14 (96):109-116.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 30.15.2022].
APD Fostex NEXThaler®	Dobek M., Mróz A., Macioch T., Wrona W. Fostex NEXThaler® (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej lub POChP. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, maj 2022.
Chetta 2021	Chetta A, Yorgancioglu A, Scuri M, Barile S, Guastalla D, Dekhuijzen PNR. Inspiratory flow profile and usability of the NEXThaler, a multidose dry powder inhaler, in asthma and COPD. BMC Pulm Med. 2021 Feb 25;21(1):65
Dolovich 2005	Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest. 2005 Jan;127(1):335-71.
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
EMA 2015	European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf [dostęp: 26.05.2022 r.]
FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
Linnane 2012	Linnane PG, Voshaar T, Spinola M, Campanini A, Lock D, Scuri M, Ronca B, Melani AS. Usability evaluation of NEXThaler® versus Diskus® and Turbuhaler®. European Respiratory Society Annual Congress 2012. Abstract No. 850604.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
Morice 2007	Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. Int J Clin Pract. 2007 Nov;61(11):1874-83.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2022-r [dostęp: 26.07.2022 r.]
Pisi 2021	Pisi R, Aiello M, Piraino A, Paleari D, Frizzelli A, Bertorelli G, Chetta A. Beclomethasone/Formoterol in Extra-Fine Formulation Improves Small Airway Dysfunction in COPD Patients. Pulm Ther. 2021 Jun;7(1):133-143
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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
Sergio 2011	Sergio F, Chetta A, Pisi G, et al. A novel NEXT DPI——————————— dry powder inhaler and its use in asthmatic and COPD population [abstract no. P831]. Eur Respir J. 2011;38(Suppl 55):152
Singh 2017	Singh D, Ciurlia G, Piccinno A, Muraro A, Bocchi M, Scuri M. Acute cardiovascular safety of two formulations of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in COPD patients: A single-dose, randomised, placebo-controlled crossover study. Pulm Pharmacol Ther. 2017 Feb;42:43-51
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Virchow 2018	Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, Sommerer K, Häussermann S, Mariotti F. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler® Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018 Oct;31(5):269-280