

**Beklometazon w połączeniu z formoterolem
(proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu
z beklometazonem w połączeniu
z formoterolem (aerozol, Fostex®)
w leczeniu astmy**

Analiza kliniczna



Warszawa
wrzesień 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI) w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2 -agonisty) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®, Chiesi; BDP/FF pMDI).

Wybór komparatora podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu astmy. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ ██████████ Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 17.06.2014 r.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych badań pierwotnych oraz wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji. W związku z tym, w analizie uwzględniono 2 badania nieopublikowane, których raporty zostały dostarczone przez Wnioskodawcę.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo beklometazonu w połączeniu z formoterolem oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 2 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (CT-02 i CT-03) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo 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 β_2 -agonisty).

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

beklometazon, formoterol, proszek do inhalacji, astma, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	10
Spis treści	11
Skróty i akronimy	14
1 Cel analizy efektywności klinicznej	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	17
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	17
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	18
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnych – status finansowania	20
3 Metody	23
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	23
3.1.1 Kryteria włączenia	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia	24
3.2 Źródła danych	24
3.3 Strategia wyszukiwania badań	25
3.4 Selekcja informacji	30
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych	31
3.7 Analiza statystyczna	32
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
4.2.1 Metody badań randomizowanych	36
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	40
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	41
4.2.4 Charakterystyka populacji	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	48
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	50

5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	52
5.1	Pierwszorzędowe punkty końcowe.....	54
5.1.1	Zmiana średniej wartości FEV ₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia	54
5.1.2	Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.....	55
5.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	56
5.2.1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁).....	56
5.2.1.1	Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem dawki rano	56
5.2.1.2	Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV ₁ od czasu.....	57
5.2.2	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF).....	58
5.2.2.1	Średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano	58
5.2.2.2	Średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem	59
5.2.2.3	Dobowa zmienność PEF.....	62
5.2.3	Natężona pojemność życiowa (FVC)	64
5.2.3.1	Średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano	64
5.2.3.2	Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu.....	66
5.2.4	Przepływ w środku natężonego wydechu (FEF _{25-75%}).....	67
5.2.4.1	Średnia wartość FEF _{25-75%} przed podaniem dawki rano.....	67
5.2.5	Kontrola astmy.....	68
5.2.5.1	Średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia	68
5.2.5.2	Średnia ocena objawów astmy występujących w nocy	70
5.2.5.3	Odsetek dni bez objawów astmy	72
5.2.5.4	Odsetek dni z astmą kontrolowaną	74
5.2.5.5	Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej.....	76
5.2.5.6	Średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ).....	77
5.2.5.7	Średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)	78
5.2.5.8	Odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol).....	80
5.2.5.9	Zaostrzenia astmy	82
5.2.5.10	Odsetek eozynofilów w plwocinie indukowanej.....	87
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	88

6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	93
6.2	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	98
6.3	Zaburzenia układu nerwowego.....	102
6.4	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	105
6.5	Zaburzenia układu krążenia	108
6.6	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania	113
6.7	Infekcje.....	117
7	Zestawienie wyników	123
8	Ograniczenia.....	131
9	Dyskusja.....	133
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	138
11	Wnioski	141
12	Aneks.....	143
12.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	143
12.2	Kwestionariusz kontroli astmy (ACQ).....	143
12.3	Spis badań włączonych do przeglądu	147
12.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu	148
12.5	Krytyczna ocena badań.....	148
12.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	153
	Spis tabel.....	155
	Spis rysunków.....	158
	Piśmiennictwo	161

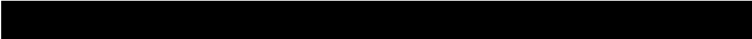
Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ACQ	kwestionariusz kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATS/ERS	<i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>
bd	brak danych
BDP	dwupropionian beklometazonu
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CFC	chlorofluorowęglowodór
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DPI	inhalator proszkowy (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEF _{25-75%}	przepływ w środku natężonego wydechu pomiędzy 25 and 75% FVC (ang. <i>forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC - forced vital capacity</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)
FF	fumaran formoterolu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HFA	hydrofluoroalkan
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LABA	długodziałający β2-mimetyk (ang. <i>long-acting β2-agonist</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (BDP/FF NEXT DPI)
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (BDP/FF pMDI)

na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NNH _x	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NNT _x	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease, COPD</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI) w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®, Chiesi; BDP/FF pMDI).

Wybór komparatora podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu astmy. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz:  Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty): <ul style="list-style-type: none">z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β2-agonisty, lubu których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β2-agonistów
Interwencja (I)	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®, Chiesi; BDP/FF NEXT DPI)
Komparator (C)	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®, Chiesi; BDP/FF pMDI)

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)• szczytowy przepływ wydechowy (PEF)• natężona pojemność życiowa (FVC)• przepływ w środku natężonego wydechu (FEF_{25-75%})• 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 (<i>Asthma Control Questionnaire</i>, ACQ)• dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)• odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)• zaostrzenia astmy• odsetek eozynofiliów w płwocinie indukowanej <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Astma jest problemem na całym świecie, a liczbę chorych szacuje się na 300 mln. Pomimo setek doniesień na temat występowania astmy w bardzo różnych populacjach, brak precyzyjnej i powszechnie przyjętej definicji astmy sprawia, że wiarygodne porównanie opisywanych częstości występowania astmy w różnych częściach świata jest problematyczne. Niemniej jednak, na podstawie wystandaryzowanych pomiarów częstości występowania astmy i świszczącego oddechu u dzieci i dorosłych, chorobowość na świecie ocenia się na 1-18% w populacjach różnych krajów. Istnieją przekonujące dane, że różnice w rozpowszechnieniu objawów astmy na świecie uległy zmniejszeniu, zwłaszcza w grupie wiekowej 13-14 lat, ze spadkiem częstości występowania objawów astmy w krajach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej oraz wzrostem w regionach, gdzie do tej pory była niewielka. Mimo, że częstość występowania świszczącego oddechu nie zmieniła się zbyt wiele, to znacząco wzrósł odsetek dzieci z rozpoznaniem astmy, co może odzwierciedlać lepszą znajomość tej jednostki chorobowej i/lub zmianę podejścia diagnostycznego lekarzy. Wzrost rozpowszechnienia objawów astmy w Afryce, Ameryce Łacińskiej i części Azji wskazuje, że globalne obciążenia związane z tą chorobą stale wzrastają, ale zróżnicowanie częstości jej występowania ulega zmniejszeniu. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) szacuje liczbę utraconych z powodu astmy lat z

uwzględnieniem niesprawności (*disability adjusted life years* - DALY) na 15 mln, co stanowi 1% globalnego obciążenia chorobami. Nie ma wystarczających danych do wyjaśnienia prawdopodobnych przyczyn opisanych różnic w częstości występowania astmy w obrębie populacji i między populacjami.^{3,4} Ciężką astmę, trudną do leczenia stwierdza się u ok. 5-10% chorych na to schorzenie.⁵

Zgodnie z GINA 2004 częstość występowania astmy klinicznej w Polsce wynosi 4,1%, natomiast śmiertelność – 6,6 zgonów z powodu astmy na 100 000 chorych z astmą.³

Przeprowadzone w 1998 roku w Polsce badanie epidemiologiczne oceniające częstość występowania oraz czynniki ryzyka rozwoju astmy nosiło nazwę PMSEAD (*Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases*).⁶ Liczba osób, które zostały zakwalifikowane do badania wynosiła prawie 16,5 tysiąca. Średnia częstość występowania astmy wśród dorosłych osób wynosiła 5,4%, a wśród dzieci 8,6%. W grupie dzieci chłopcy chorowali częściej niż dziewczęta (10,9% vs 6,3%), wśród dorosłych natomiast sytuacja wyglądała odwrotnie - astma występowała częściej u kobiet niż u mężczyzn (4,9% vs 5,8%). Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi regionami Polski (wschód-zachód, północ-południe, obszary górskie czy położone nad morzem). Największa chorobowość wśród osób dorosłych występowała w Krakowie (7,6%), najmniejsza zaś w Białymstoku (3,6%).⁷

W latach 2006-2008 w Polsce przeprowadzono badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), którego celem była m.in. ocena częstości występowania astmy w Polsce. W badaniu wzięły udział 20 454 osoby. W całej badanej populacji 4,6% osób deklarowało, że choruje na astmę (częściej w mieście niż na wsi: 4,8% vs 2,9%). Wystąpienie objawów astmy w ostatnim roku deklarowało aż 13,5% badanych (częściej w mieście niż na wsi: 14,0% vs 9,1%). W trakcie badania ambulatoryjnego lekarze, w oparciu o kryteria GINA, rozpoznali astmę u 10,6% badanych (częściej w mieście niż na wsi: 10,6% vs 10,1%). Aż 66,9% chorych nie wiedziało wcześniej o swojej chorobie (astma nierozpoznana). Jednocześnie u 39% badanych, którzy deklarowali, że chorują na astmę, diagnozę tę zweryfikowano negatywnie (nadrozpoznanalność astmy).⁸ Częstość występowania astmy na poziomie 10,6% odpowiada liczbie ok. 4 mln chorych w Polsce (w tym ok. 3 mln chorych w wieku >19 lat) po uwzględnieniu liczby ludności Polski na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.⁹

Według AOTM chorobowość szacowana jest na od 5,4% w dorosłej populacji Polski^{10,11,12} do ok. 10% w populacji całkowitej,^{13,14} co odpowiada liczbie chorych na astmę od 2 mln¹⁵ do 4 mln.^{13,14}

Odnotowuje się wzrost częstości występowania astmy, szczególnie w populacji dzieci,¹⁶ jednak nie odnaleziono współczynników zapadalności na astmę – zgodnie z analizą weryfikacyjną dla leku Xolair: „Literatura tematyczna nie skupia się na zapadalności”.¹⁷ Dodatkowo podkreśla się niski stopień kontroli objawów astmy u pacjentów oraz

konieczność weryfikacji postępowania lekarzy i pełniejszego uświadomienia pacjentom możliwości leczenia astmy.¹⁸

Na podstawie zużycia leków z grupy 199.2 zgodnie z komunikatami DGL¹⁹ oszacowano, że liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego β 2-agonisty) wynosiła 76 607 chorych w 2011 r., 68 542 chorych w 2012 r. (mniejsza liczebność populacji w 2012 r. w porównaniu do 2011 r. może mieć związek z wprowadzeniem ustawy refundacyjnej), 82 898 chorych w 2013 r., natomiast prognozy na 2014 r. wskazują na 95 269 chorych.

Tab. 2. Roczna liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego β 2-agonisty).

Parametr	2011	2012	2013	2014
liczba DDD	27 980 563	25 034 930	30 278 485	34 797 100
liczba chorych, N	76 607	68 542	82 898	95 269

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi astmy znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.

2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnych – status finansowania

Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce [REDACTED]

[REDACTED]

Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®) jest lekiem aktualnie refundowanym w leczeniu chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub eozynofilowym zapaleniem oskrzeli (lek dostępny w ramach grupy limitowej 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu –

produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach). Lek ten jest wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej.²⁰

Poniżej przedstawiono wnioskowane ceny preparatu Fostex Nexthaler oraz obowiązującą cenę preparatu Fostex.

Szczegółowy opis analizowanej technologii (w tym uzasadnienie grupy limitowej i ceny) oraz technologii opcjonalnej znajduje się w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.

Tab. 3. Ceny beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) i aerozolu inhalacyjnego (Fostex).

Nazwa	Liczba DDD/opak.	Poziom odpłatności	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość ref., PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN
Fostex Nexthaler	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fostex	■	ryczałt	150,00	162,00	170,10	186,31	177,23	172,43	13,88

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych, w których porównywano beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (BDP/FF NEXT DPI) z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (BDP/FF pMDI).

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 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 interwencją 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):

- 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.²¹

Interwencja (I): beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w dawkach wskazanych w ChPL.²¹

Komparatory (C): beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w dawkach wskazanych w ChPL.²²

Punkty końcowe (O): zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

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 populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2 -agonisty) 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.

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

3.1.2 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.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 17 czerwca 2014 r.,
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 17 czerwca 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 17 czerwca 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 17 czerwca 2014 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Care Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- stron internetowych FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), TGA (*Therapeutic Goods Administration*), EMA (*European Medicines Agency*), ClinicalTrials.gov;
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku (www.chiesigroup.com).

Konsultowano się z Wnioskodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 17 czerwca 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 3-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *The Cochrane Library* oraz *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). 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* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).²³ 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*²⁴, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)²⁵. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	beclomethasone [MH] OR beclomethasone [TW] OR beclometasone [TW] OR beclomethasone dipropionate [TW] OR beclometasone dipropionate [TW]	3 509
#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]	1 780
#3	#1 AND #2	112
#4	beclomethasone and formoterol [TW]	0
#5	beclomethasone plus formoterol [TW]	0
#6	beclomethasone-formoterol combination [TW]	3
#7	beclomethasone-formoterol fixed combination [TW]	0
#8	beclomethasone/formoterol [TW]	22
#9	beclomethasone dipropionate/formoterol [TW]	7
#10	beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate [TW]	0
#11	CHF 1535 [TW]	0
#12	fostex [TW]	1
#13	nexthaler [TW] OR NEXT DPI [TW]	2
#14	fostair [TW] OR inuvair [TW] OR kantos [TW] OR kantos master [TW]	1
#15	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	115
#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]	909 572
#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	216 121

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	(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	#16 OR #17	1 079 423
#19	#15 AND #18	61
#20	animals [MH]	17 167 964
#21	humans [MH]	13 271 029
#22	#20 NOT #21	3 896 935
#23	#19 NOT #22	61

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²³

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.²⁴

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 17.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'beclometasone'/exp	6 428
#2	'beclometasone dipropionate'/exp	7 126
#3	beclometasone OR beclomethasone OR 'beclometasone dipropionate' OR 'beclomethasone dipropionate'	12 966
#4	#1 OR #2 OR #3	12 966
#5	'formoterol'/exp	4 379
#6	'formoterol fumarate'/exp	730
#7	formoterol OR 'formoterol fumarate' OR eformoterol OR arformoterol OR 'BD 40A' OR oxis OR foradil	6 062
#8	#5 OR #6 OR #7	6 062
#9	#4 AND #8	1 288
#10	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'/exp	59
#11	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'	59
#12	'beclomethasone and formoterol'	8
#13	'beclomethasone plus formoterol'	15
#14	'beclomethasone-formoterol combination'	4
#15	'beclomethasone-formoterol fixed combination'	2
#16	'beclomethasone/formoterol'	36
#17	'beclomethasone dipropionate/formoterol'	7
#18	'beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate'	59
#19	'CHF 1535'	0
#20	fostex	14
#21	nexthaler	2
#22	'NEXT DPI'	2
#23	fostair OR inuvair OR kantos OR 'kantos master'	26
#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	1 309
#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	1 069 307
#26**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 171 909
#27**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR	114 488

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	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'	
#28**	#26 AND #27	83 938
#29**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	122 892
#30	#25 OR #28 OR #29	1 178 269
#31	#24 AND #30	251
#32	'animal'/exp	19 199 604
#33	'human'/exp	14 873 512
#34	#32 NOT #33	4 326 092
#35	#31 NOT #34	251
#36	#35 AND [embase]/lim	242

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²³

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).²⁵

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 17.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	952
#2	beclomethasone OR beclometasone OR "beclomethasone dipropionate" OR "beclometasone dipropionate"	2 107
#3	#1 OR #2	2 107
#4	formoterol OR "formoterol fumarate" OR eformoterol OR arformoterol OR "BD 40A" OR oxis OR foradil	1 794
#5	#3 AND #4	147
#6	"beclomethasone and formoterol"	9
#7	"beclomethasone plus formoterol"	2
#8	"beclomethasone-formoterol combination"	3
#9	"beclomethasone-formoterol fixed combination"	1
#10	"beclomethasone/formoterol"	24
#11	"beclomethasone dipropionate/formoterol"	10
#12	"beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate"	0
#13	"CHF 1535"	1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	Fostex	2
#15	Nexthaler	0
#16	"NEXT DPI"	1
#17	fostair OR inuvair OR kantos OR "kantos master"	8
#18	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	151
#19	#18 in Clinical Trials	87
#20	#18 in Cochrane Reviews	55
#21	#18 in Other Reviews	4
#22	#18 in Technology Assessments	0
#23	#18 in Economic Evaluations	5
#24	#18 in Methods Studies	0
#25	#18 in Cochrane Groups	0

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 17.06.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	beclomethasone OR beclometasone	102
#2	formoterol OR eformoterol OR arformoterol	105
#3	#1 AND #2	14

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, opis skali – aneks 12.1.²⁶

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 10 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD).

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 ocenie skuteczności uwzględniono zarówno skorygowane średnie obliczone za pomocą analizy kowariancji ANCOVA (kraj i leczenie w badaniu CT-02 oraz kraj, leczenie, płeć w badaniu CT-03 jako czynniki stałe oraz wartości wyjściowe jako zmienne towarzyszące), jak i średnie nieskorygowane, które posłużyły do przeprowadzenia metaanaliz w programie RevMan.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.²⁷

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Do dnia 17 czerwca 2014 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 β_2 -agonisty) 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. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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) 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 β_2 -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 QUOROM²⁸/PRISMA²⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących połączenia beklometazonu i formoterolu, przedstawiono na poniższym rysunku.

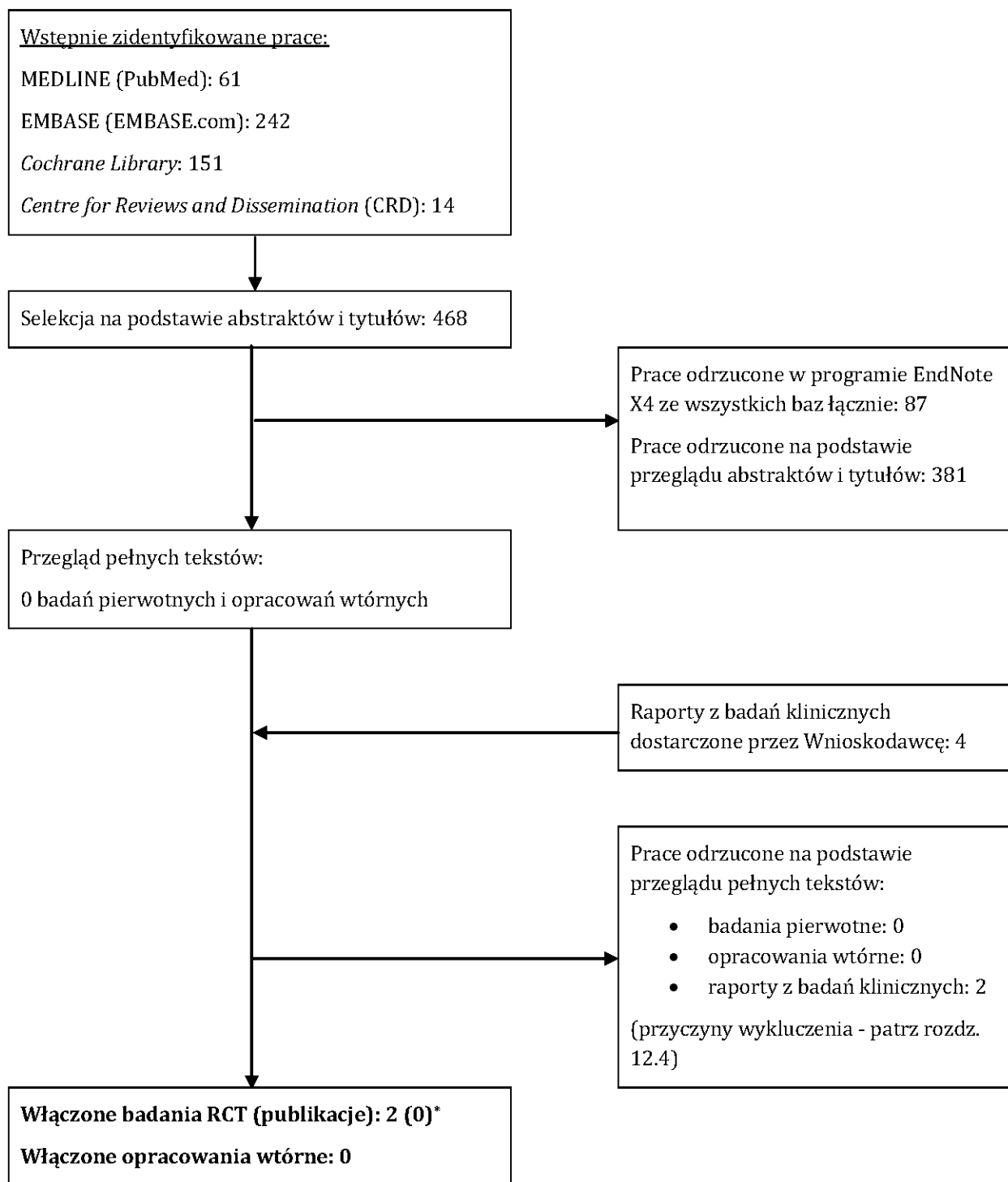
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 12.3.

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.4.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM²⁸/PRISMA²⁹).



* 2 raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁶ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 β 2-agonisty) w porównaniu do połączenia beklometazonu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego charakteryzowały się wysoką jakością – oba badania otrzymały maksymalną liczbę punktów (5 pkt).

W dostępnych raportach z badań CT-02 i CT-03 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.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
CT-02*	2	2	1	5	IIA
CT-03**	2	2	1	5	IIA

[Redacted text block]

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

[Redacted text block]

Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	[Redacted]
●	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

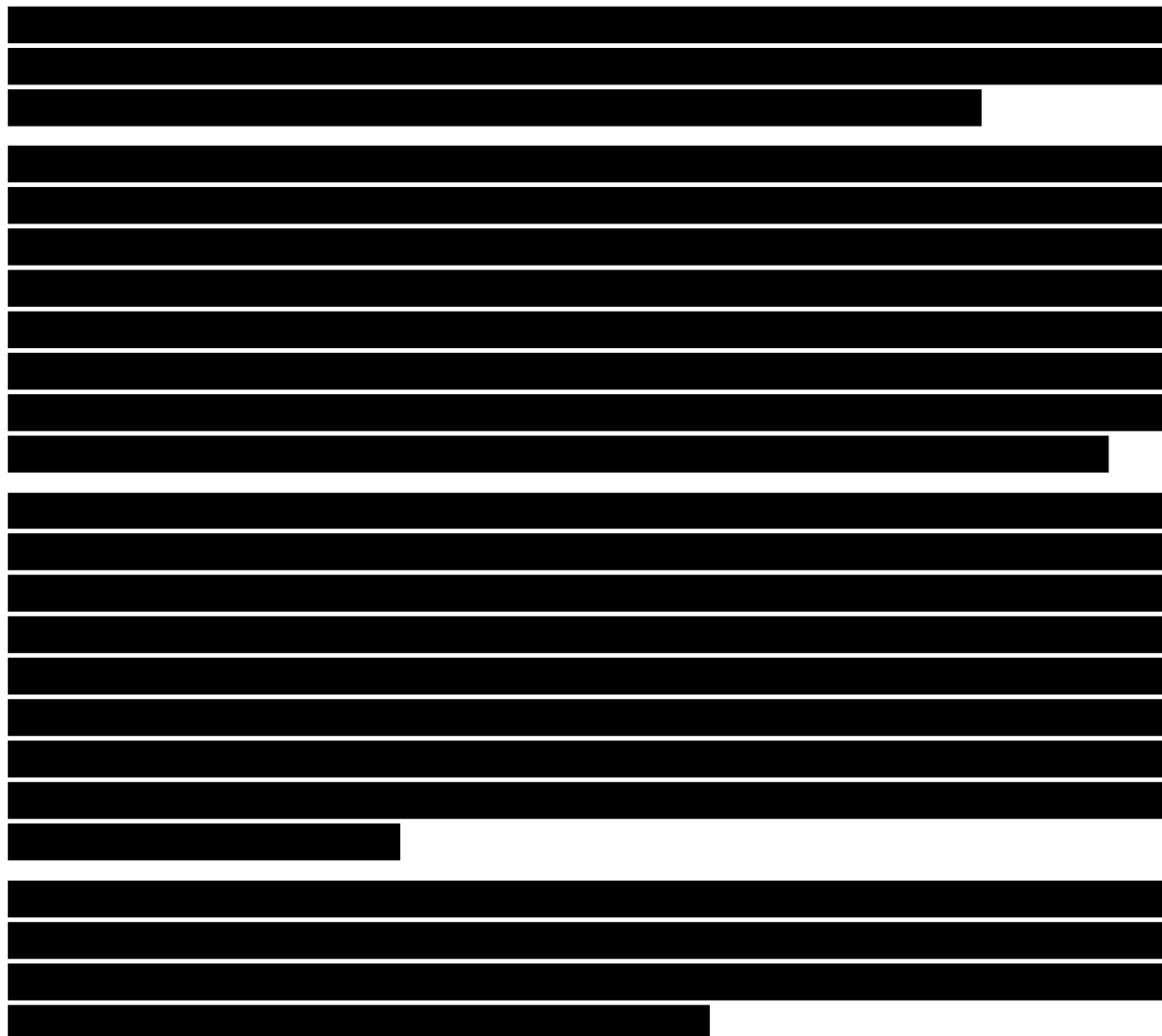
Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="324 293 898 400">• [redacted]	[redacted]

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 β_2 -mimetyk (ang. *long-acting β_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.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych w badaniach pierwotnych.

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-row table with at least 15 rows and several columns. The redaction covers all data points, leaving only the structure of the table visible through the white space between the black bars.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, n	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Wzrost, cm, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas od rozp. astmy, lata, średnia (SD)	Niepalący, n (%)	Byli palacze, n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*).

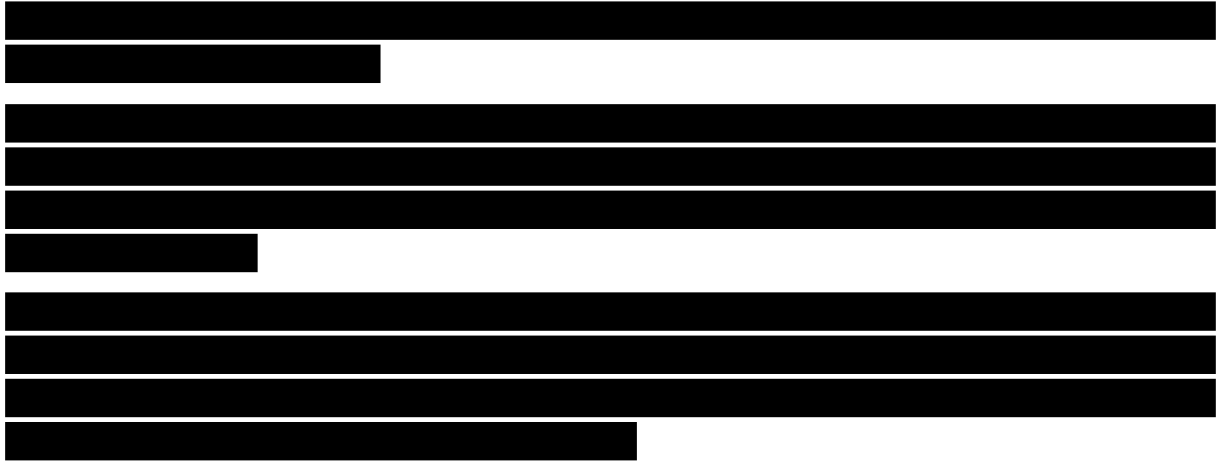
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji i, n	FEV ₁ , l, średnia (SD)	% wartości należnej FEV ₁ , średnia (SD)	FVC, l, średnia (SD)	FEF _{25-75%} , l/sek., średnia (SD)	PEF rano, l/min, średnia (SD)	PEF wieczorem, l/min, średnia (SD)	Dobowa zmienność PEF, średnia (SD)	Wynik ACQ, średnia (SD)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ACQ - kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*); FEF_{25-75%} - przepływ w środku natężonego wydechu (ang. *forced expiratory flow*); FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in one second*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

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



The table is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within its structure.

Analizę odsetka chorych, którzy przerwali badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.

Badanie, grupa	Randomizowani, n (%)	Nieprzestrzegani e 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 (%)
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

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 β 2-agonisty) w porównaniu do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

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.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

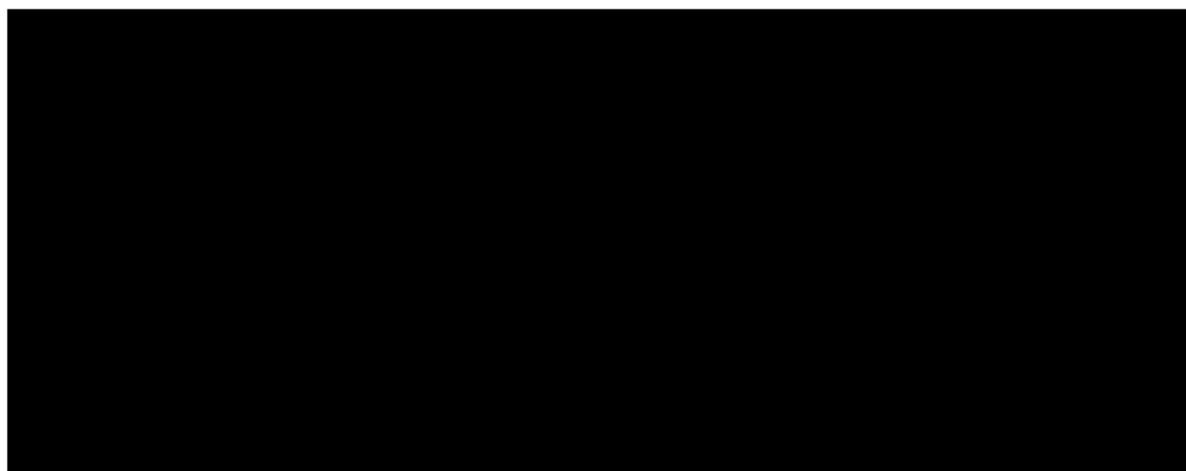
5.1.1 Zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia

[Redacted content]

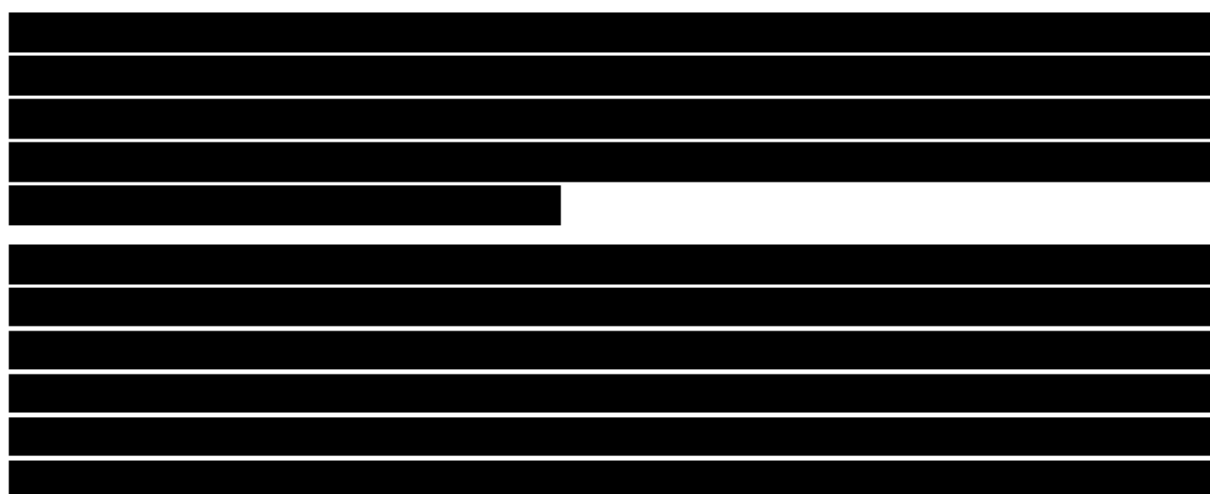
Tab. 16. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Badanie	Grupa	Liczba populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						■
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	MDI	■	■	■	■	■

Ryc. 2. 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).



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

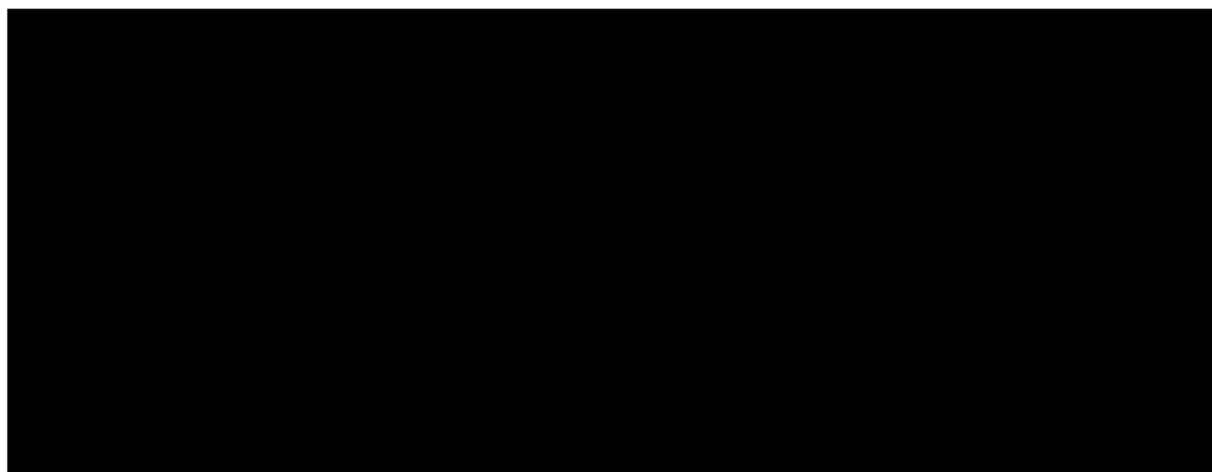


Tab. 17. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 3. 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).



5.2 Drugorzędowe punkty końcowe

5.2.1 Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

5.2.1.1 Średnia wartość FEV₁ przed podaniem dawki rano

Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia

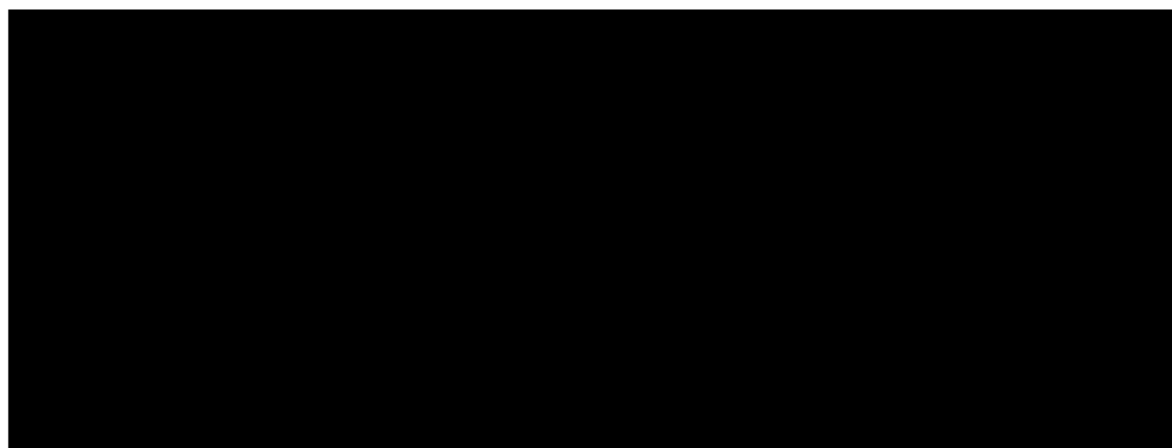
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 18. 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.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* analiza *post hoc*.

Ryc. 4. 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).



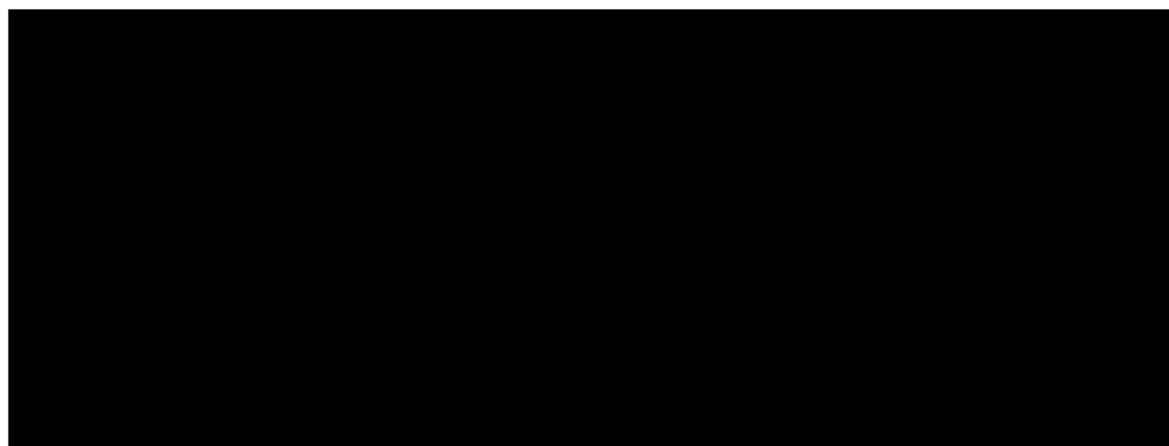
5.2.1.2 Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ od czasu



Tab. 19. 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	Liczba osób populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 5. 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).



5.2.2 Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

5.2.2.1 Średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano

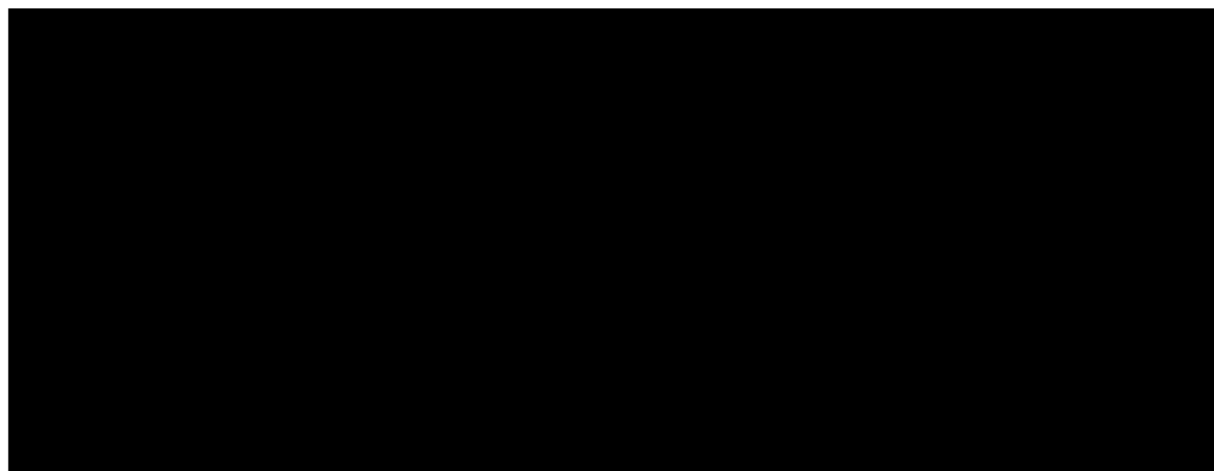
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 6. 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).



5.2.2.2 Średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem

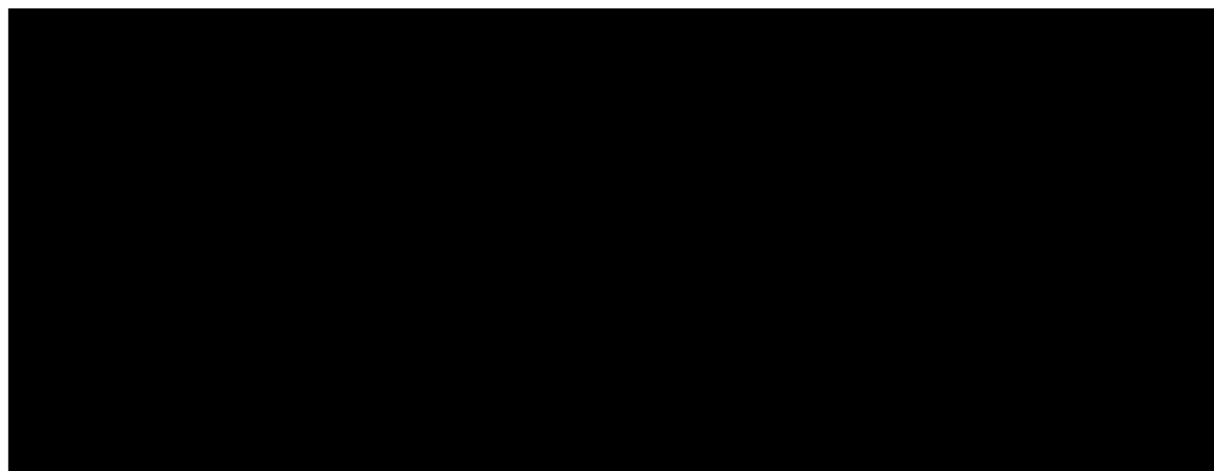
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

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

Tab. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 7. 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).



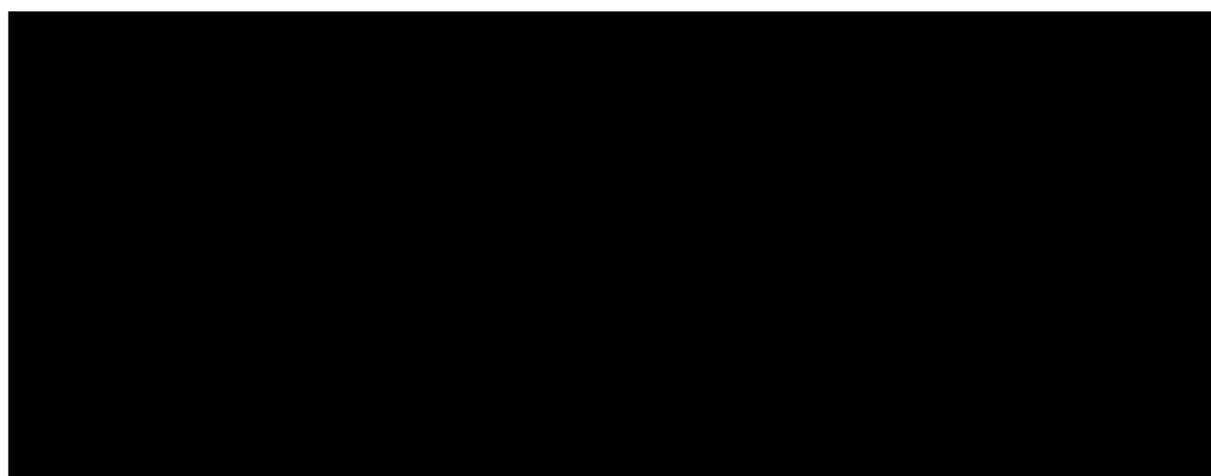
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 22. 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.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 8. 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).



5.2.2.3 Dobowa zmienność PEF

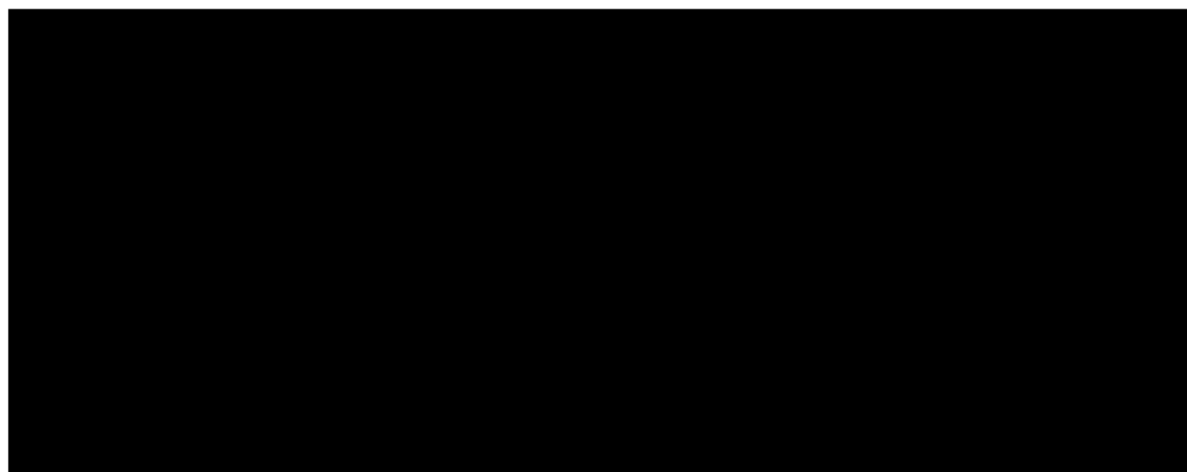
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia {SD}	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
[Redacted]						■
[Redacted]						
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 9. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



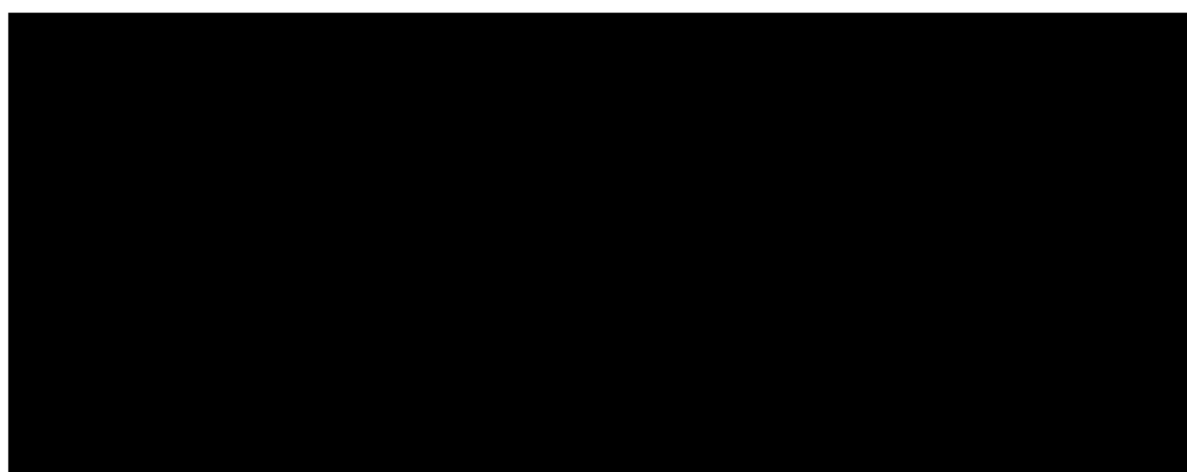
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
						■ ■
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Ryc. 10. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



5.2.3 Natężona pojemność życiowa (FVC)

5.2.3.1 Średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano

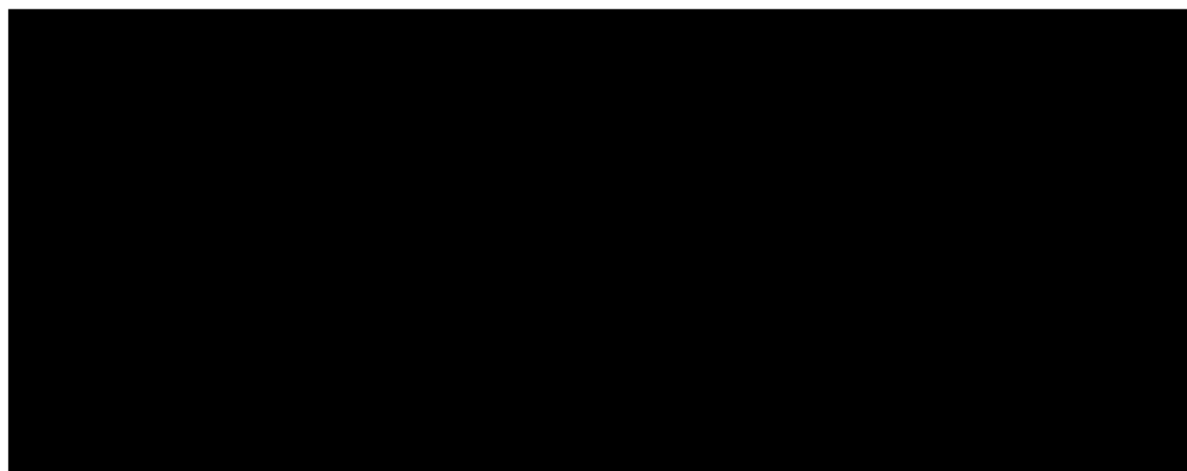
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

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

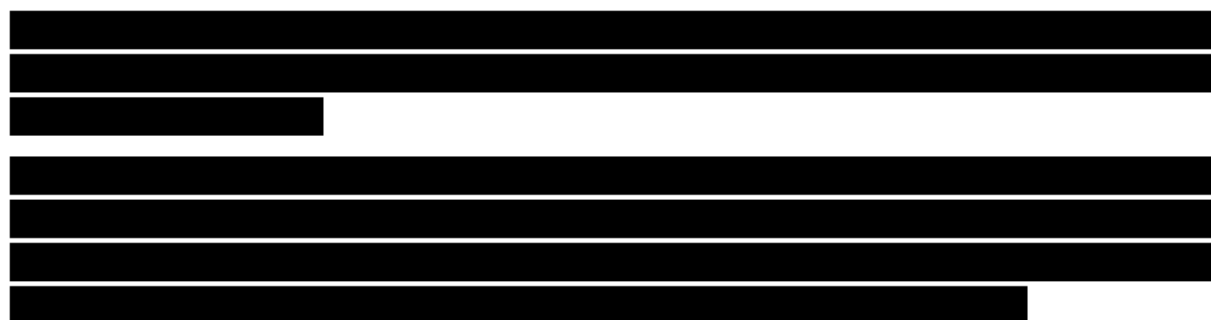
Tab. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 11. 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

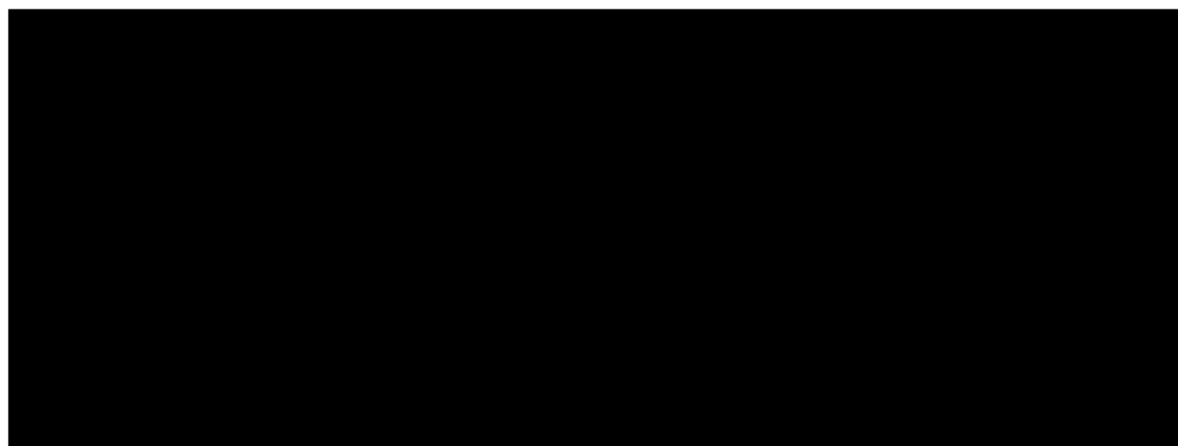


Tab. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Ryc. 12. 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).



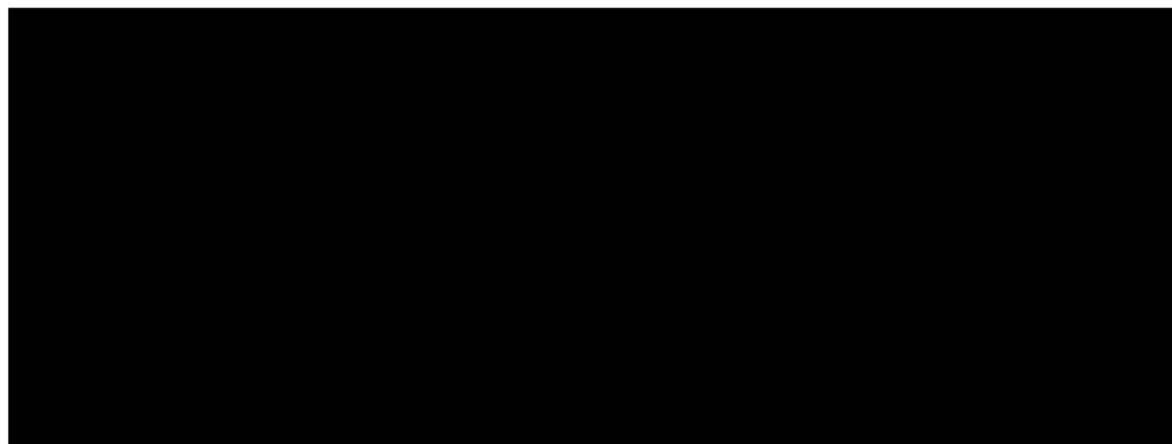
5.2.3.2 Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu



Tab. 27. 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).

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

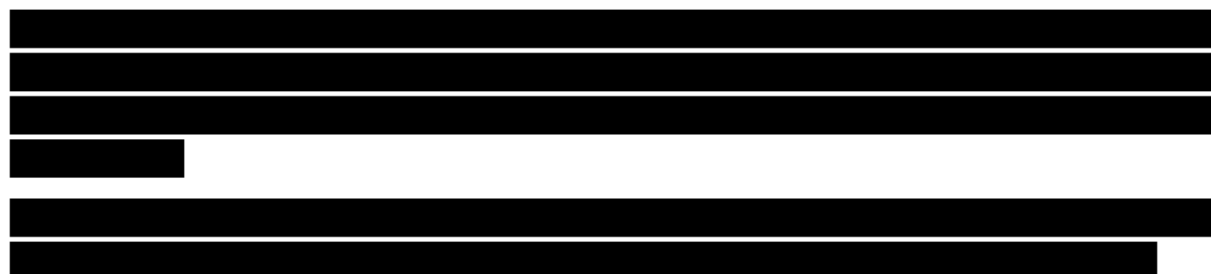
Ryc. 13. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki podczas ostatniej wizyty kontrolnej) (WMD).



5.2.4 Przepływ w środku natężonego wydechu (FEF_{25-75%})

5.2.4.1 Średnia wartość FEF_{25-75%} przed podaniem dawki rano

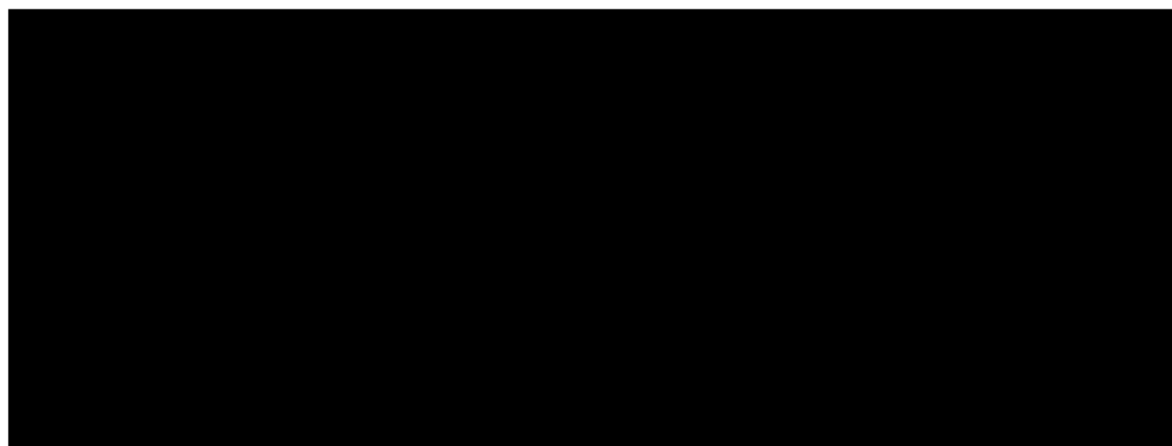
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF_{25-75%} przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF_{25-75%} przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



5.2.5 Kontrola astmy

5.2.5.1 Średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia

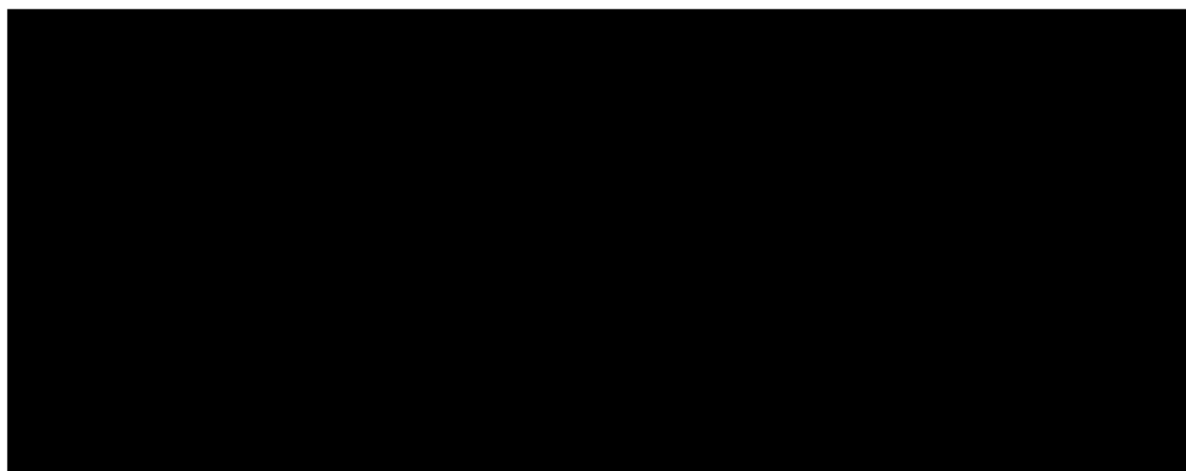
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 29. 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.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
[Redacted]						■
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 15. 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).



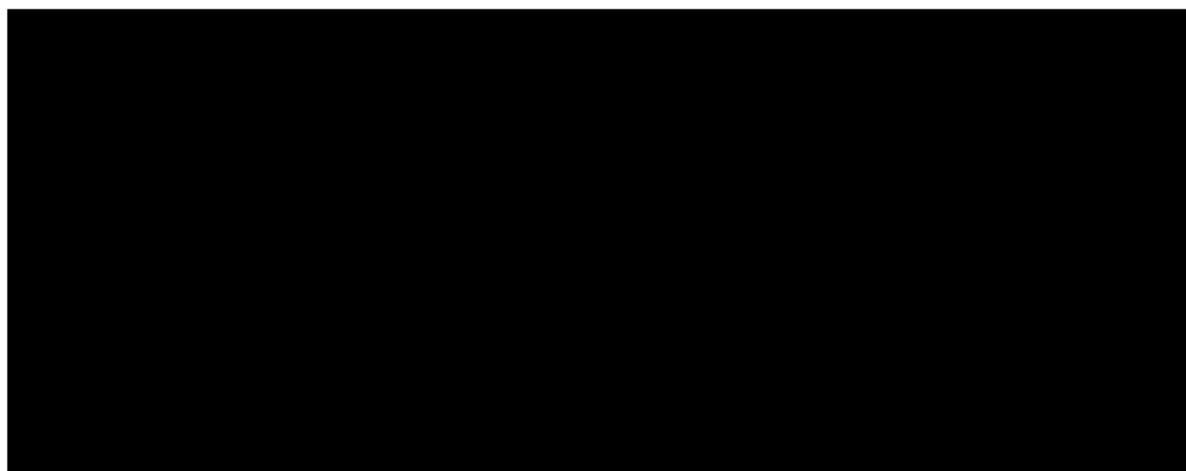
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 30. 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.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Ryc. 16. 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).



5.2.5.2 Średnia ocena objawów astmy występujących w nocy

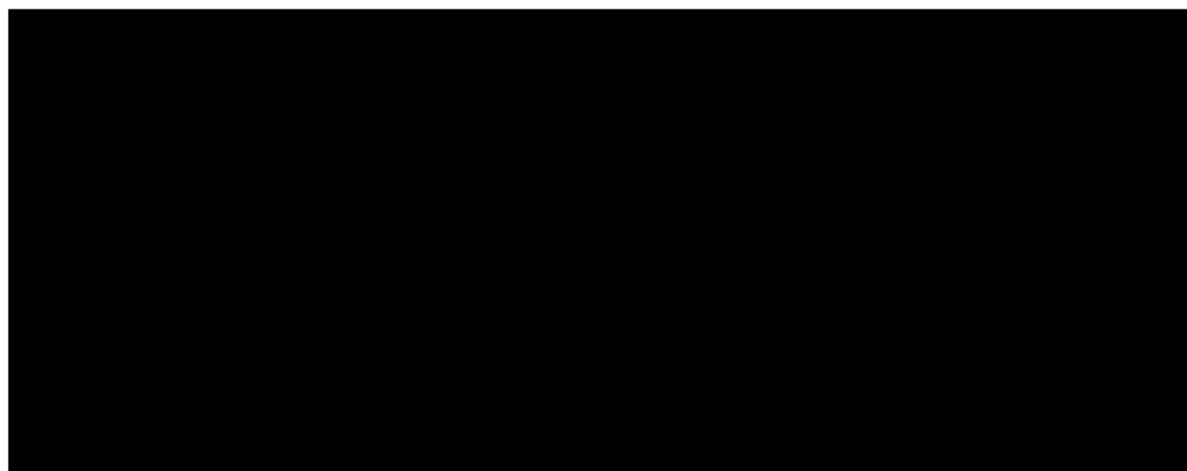
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 17. 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).



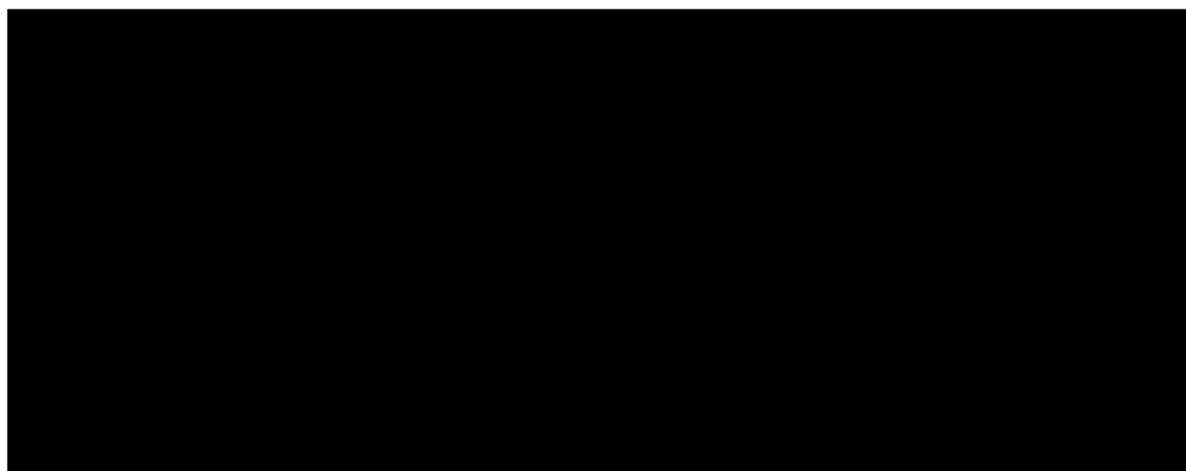
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 32. 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.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
[Redacted]						■
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 18. 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).



5.2.5.3 Odsetek dni bez objawów astmy

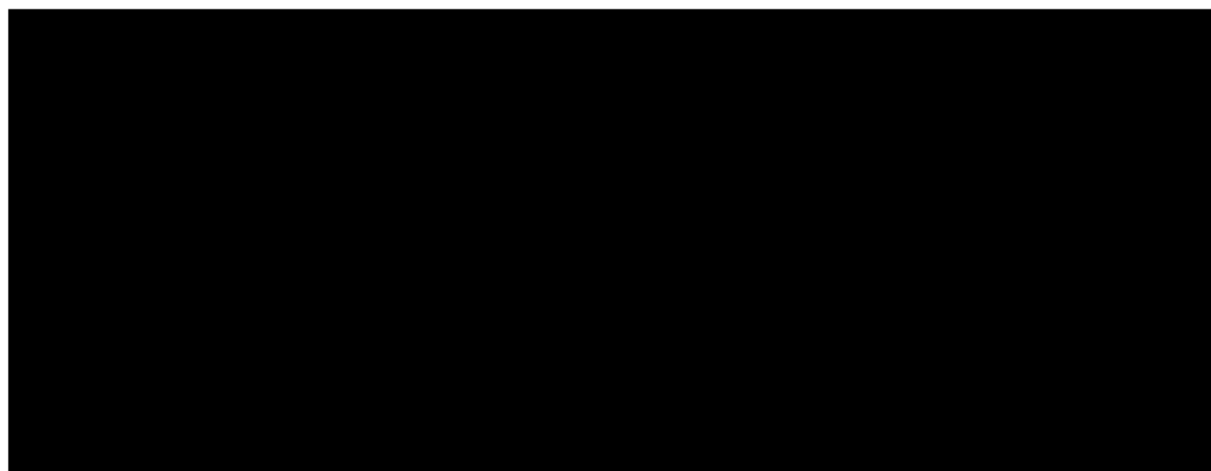
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
[Redacted]						■
[Redacted]						
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



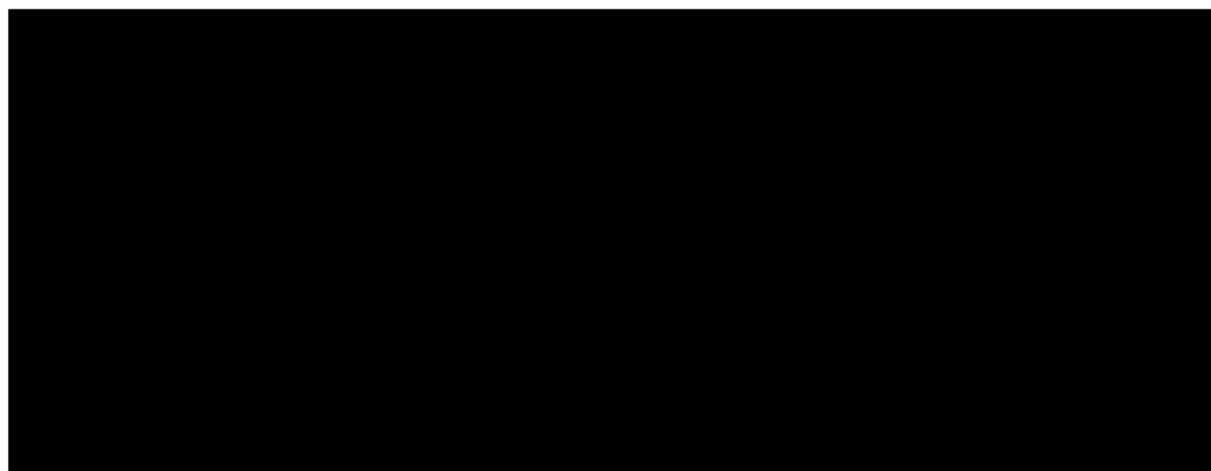
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



5.2.5.4 Odsetek dni z astmą kontrolowaną

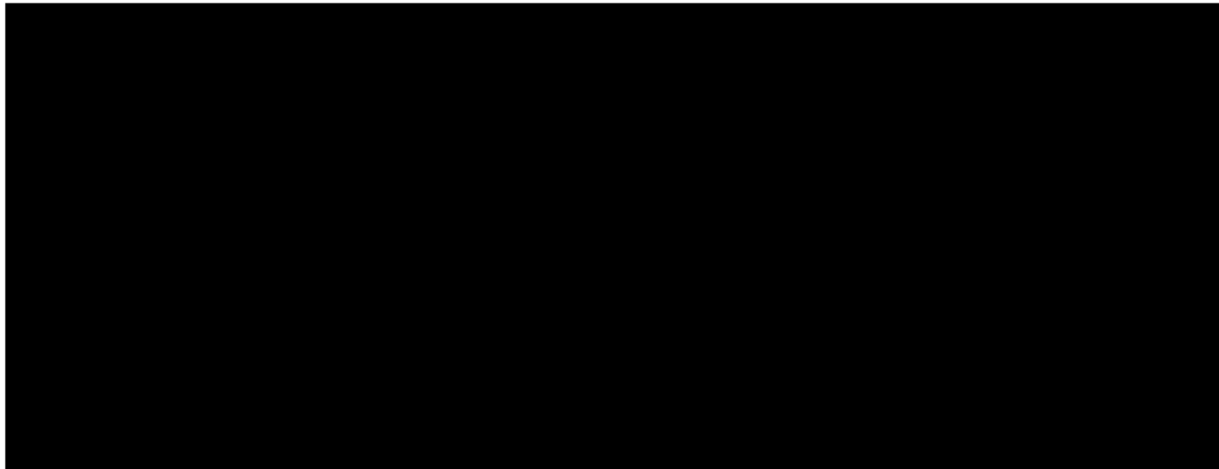
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia



Tab. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



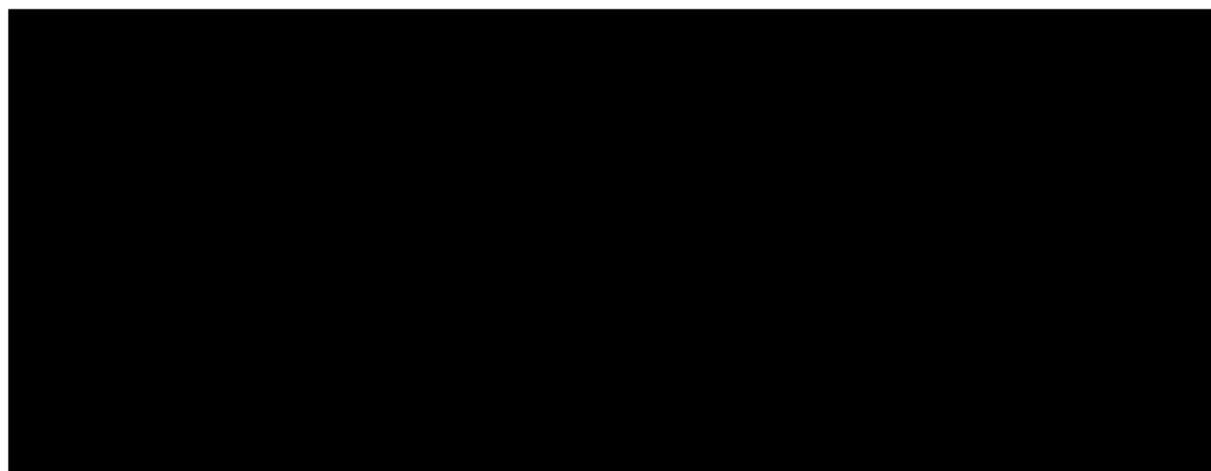
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Ryc. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



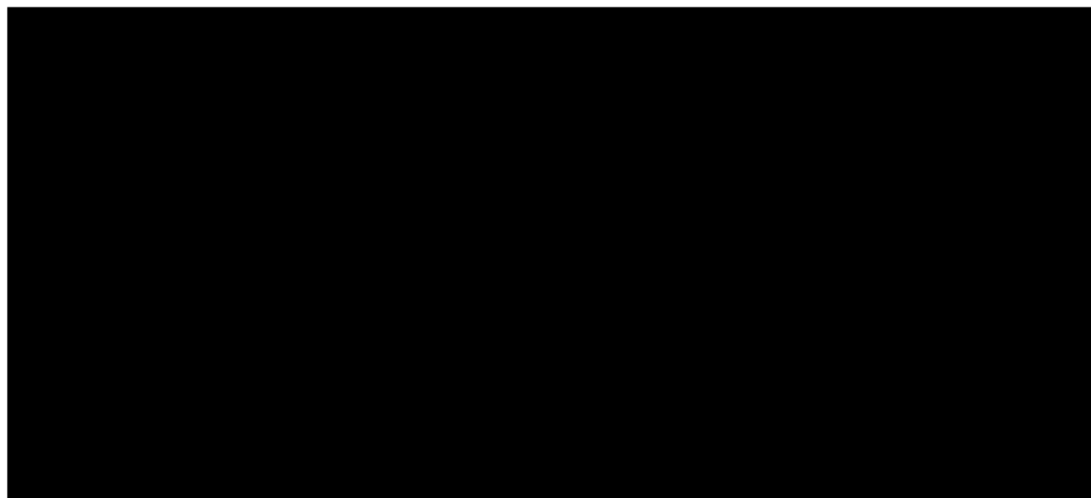
5.2.5.5 Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej



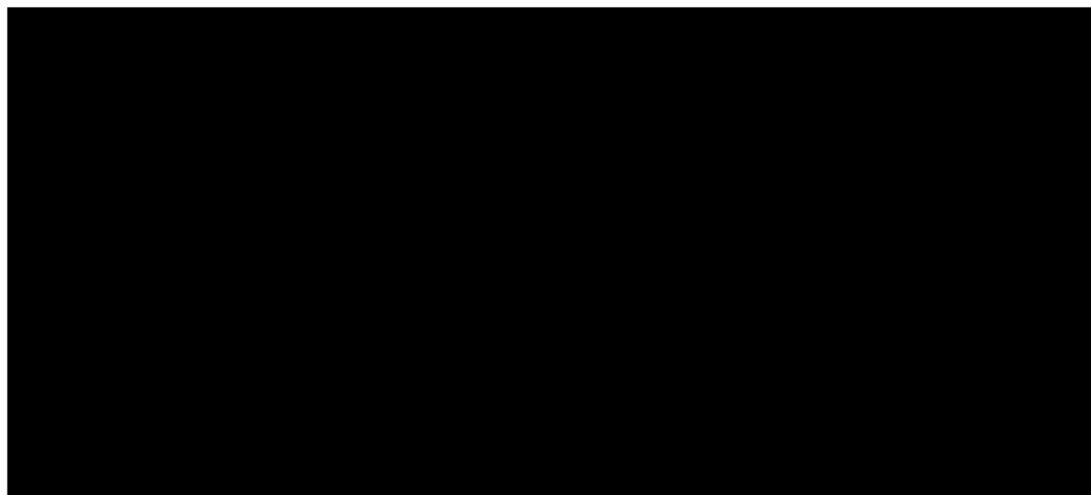
Tab. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	

Ryc. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RR).



Ryc. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RD).



5.2.5.6 Średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ)

Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

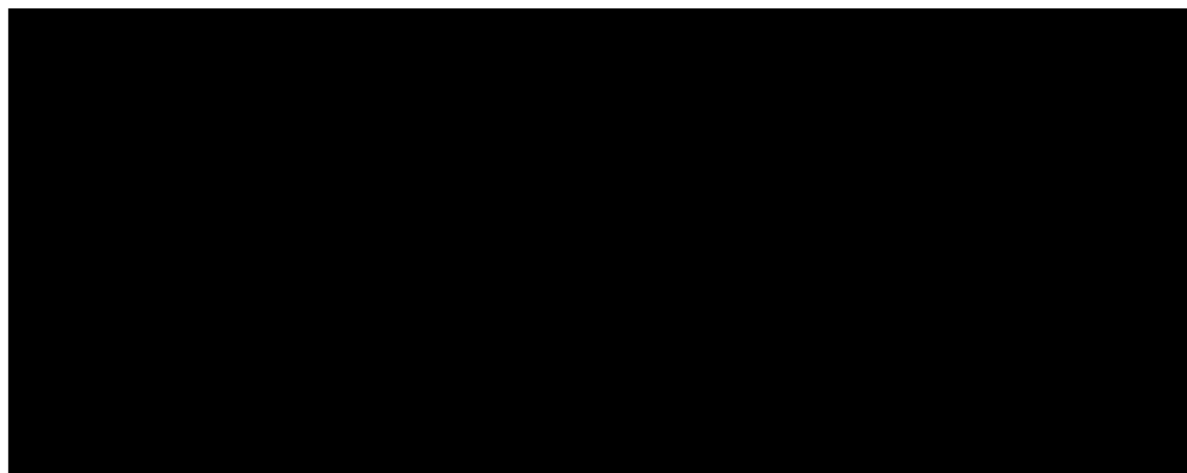
Opis kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire, ACQ*) przedstawiono w aneksie 12.2.



Tab. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia {SD}	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



5.2.5.7 Średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol)

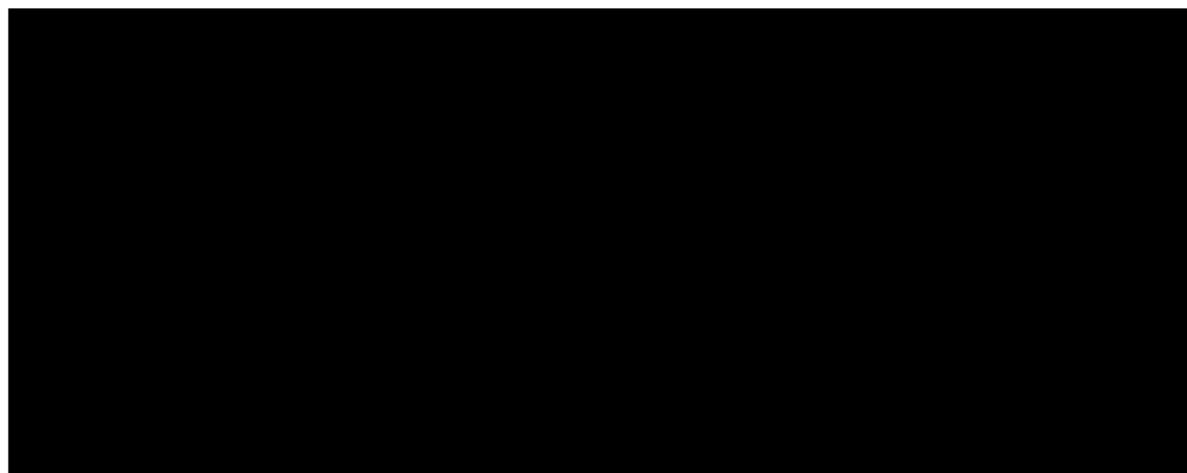
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 39. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popuła- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



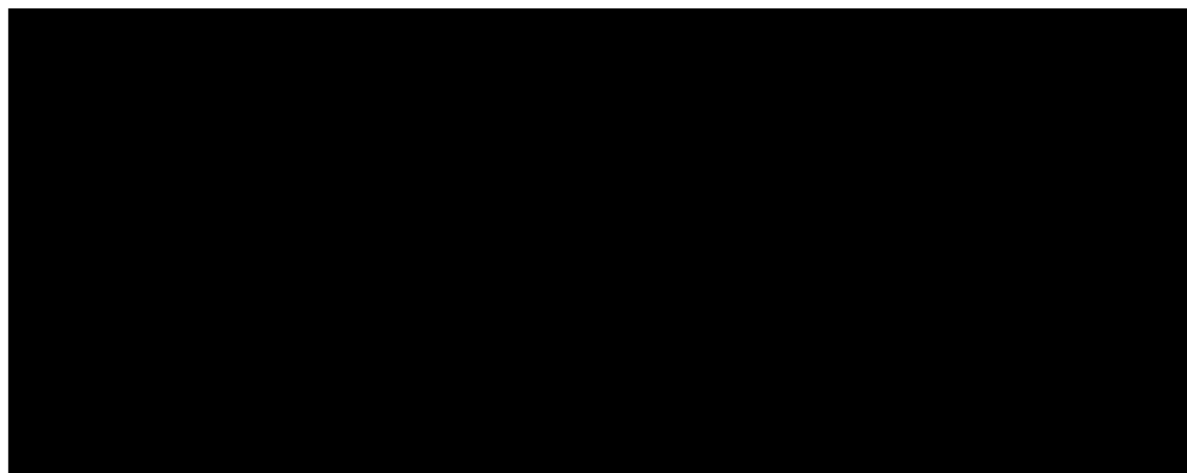
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 40. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



5.2.5.8 Odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol)

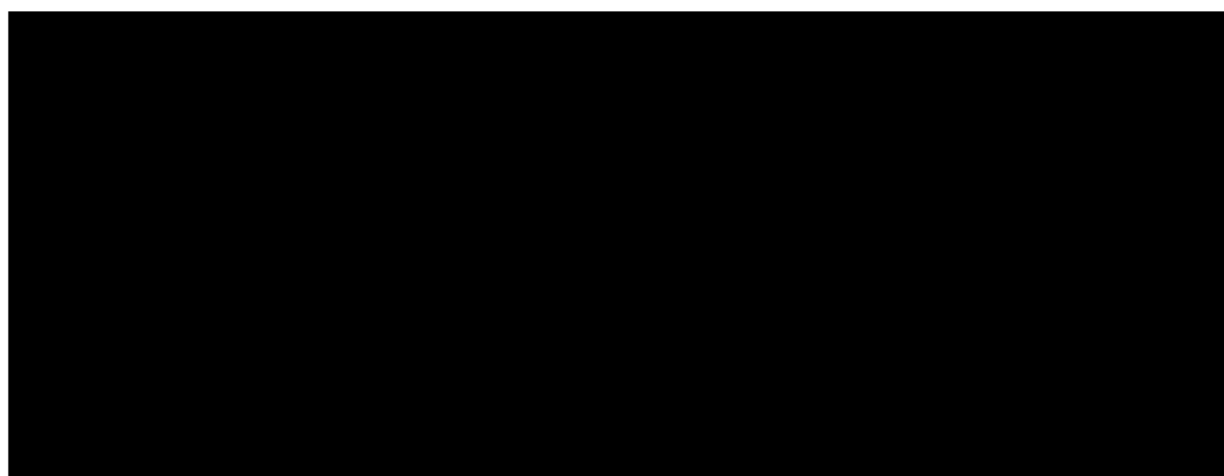
Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Tab. 41. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada- nie	Grupa	Liczeb- ność popula- cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
						■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Ryc. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



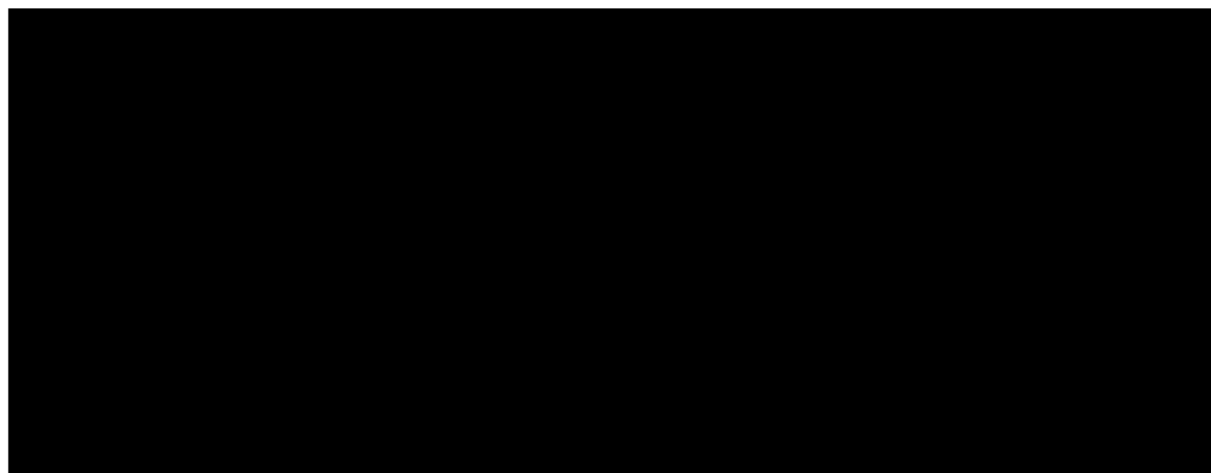
Zmiana od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia



Tab. 42. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia a.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia {SD}	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).



5.2.5.9 Zaostrzenia astmy

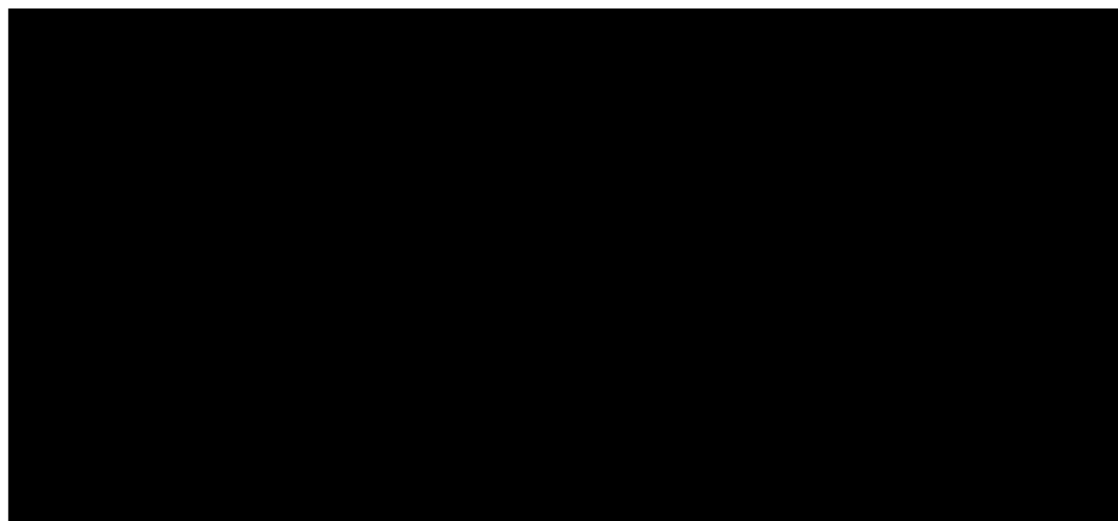
Zaostrzenia astmy łącznie

[Redacted]
[Redacted]

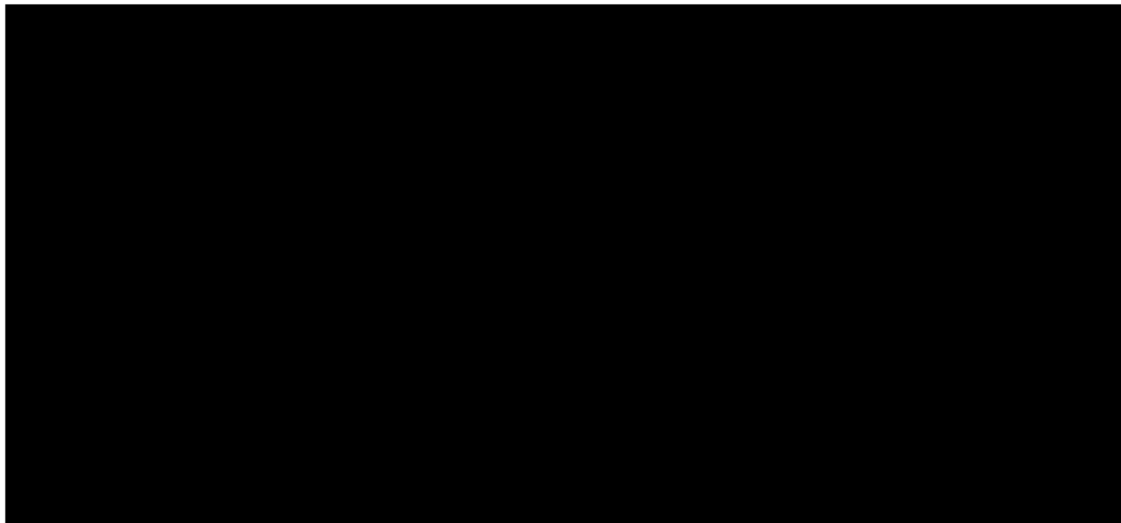
Tab. 43. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie.

Bada- nie	Grupa	Popula- cja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
[REDACTED]						
■ ■	■	■	■	■ ■	■ ■	■
	■	■	■			
■ ■	■	■	■	■ ■	■ ■	■
	■	■	■			
■ ■				■ ■	■ ■	■
[REDACTED]						
■ ■	■	■	■	■ ■	■ ■	■
	■	■	■			

Ryc. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RR).



Ryc. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RD).



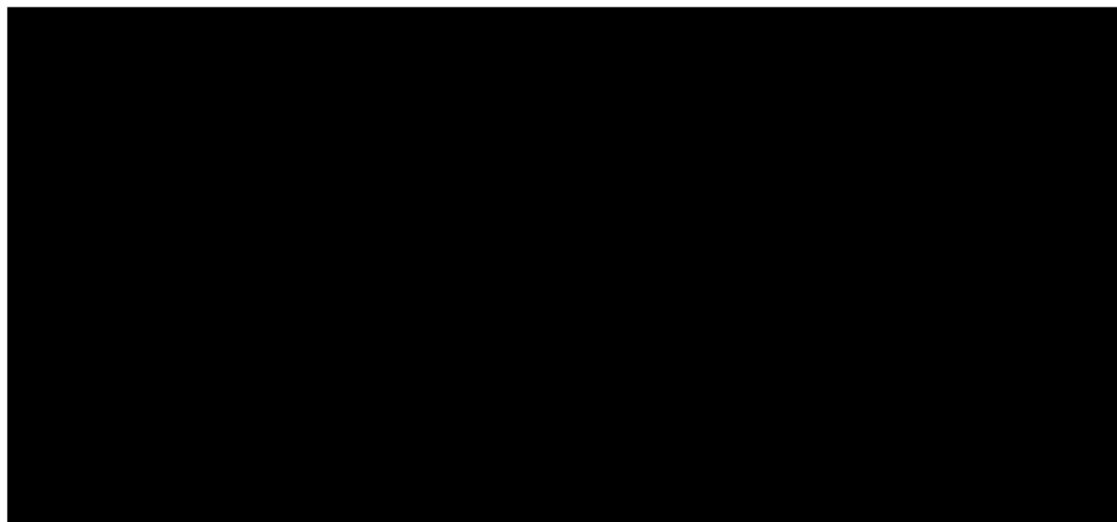
Umiarkowane zaostrzenia astmy



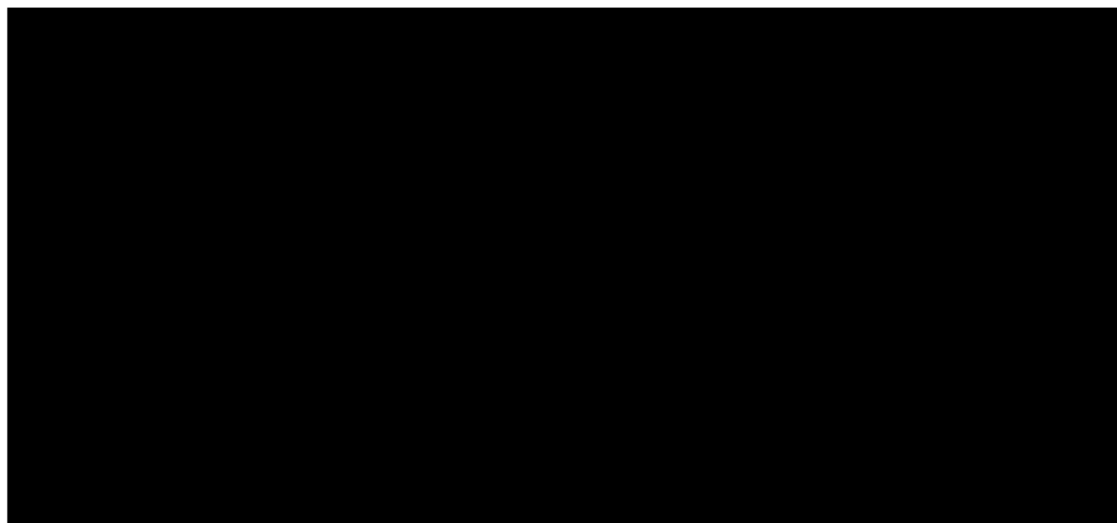
Tab. 44. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy.

Bada- nie	Grupa	Popula- cja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RR).



Ryc. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RD).



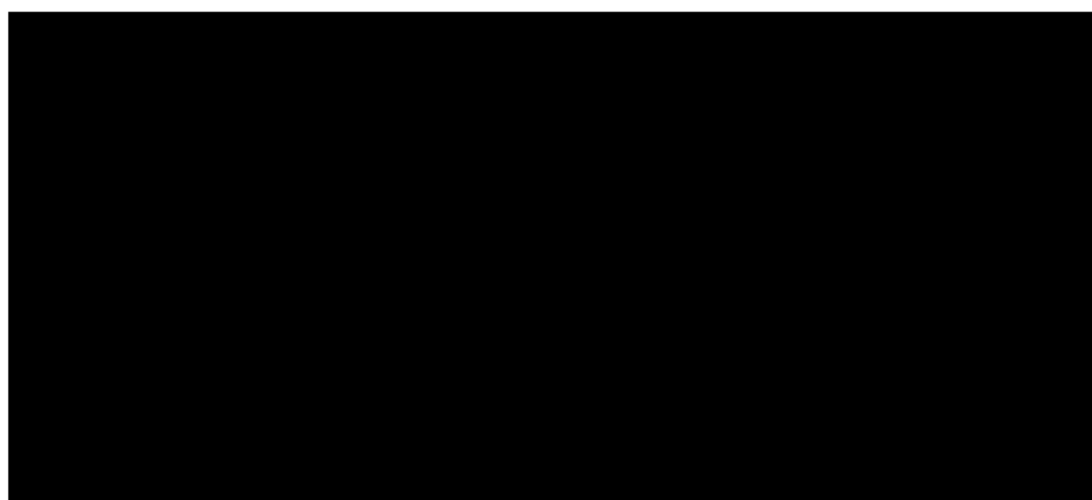
Ciężkie zaostrzenia astmy



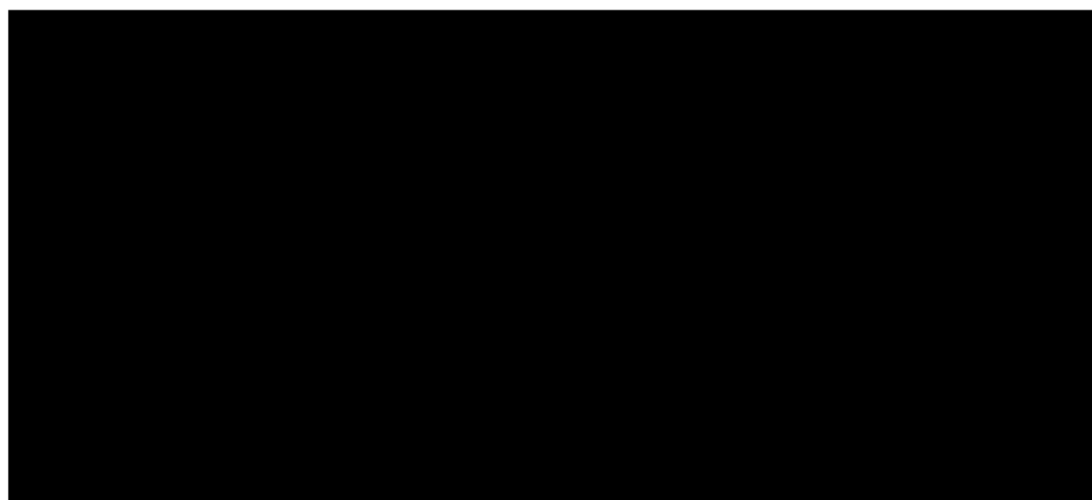
Tab. 45. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy.

Bada- nie	Grupa	Popula- cja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
[Redacted]						
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■			
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■			
[Redacted]						
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■			

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



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



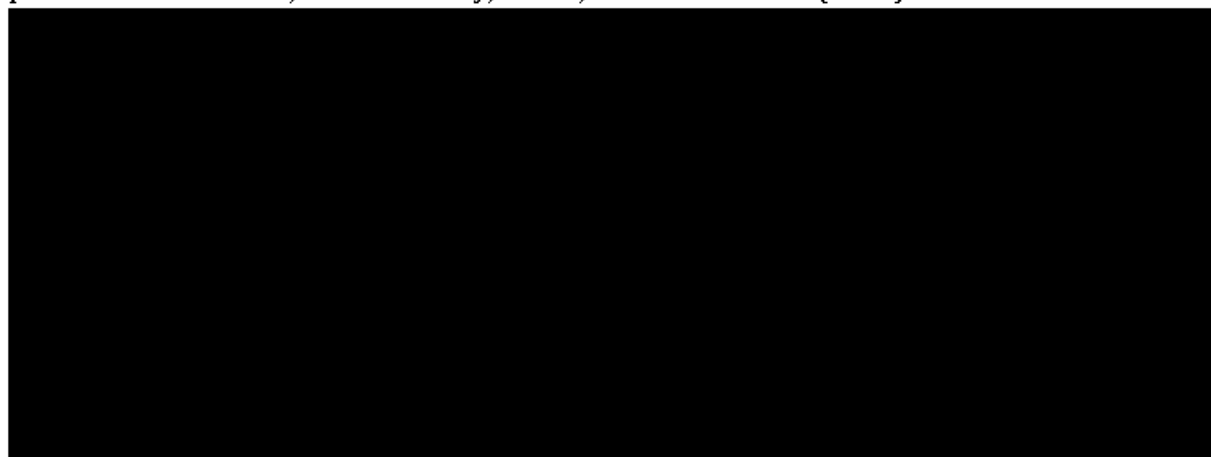
5.2.5.10 Odsetek eozynofilów w płwocinie indukowanej

Zmiana od wartości wyjściowej do końca leczenia

Tab. 46. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w płwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia.

Bada nie	Grupa	Liczeb ność popula cji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI], p
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w płwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).



6 Analiza kliniczna – ocena 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 β 2-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*.³⁰

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii oraz komparatora.^{31,32}

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.³³

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 β 2-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.

[Redacted text block]

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).

[Redacted text block]

Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczba 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 (%)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Tab. 48. 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
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

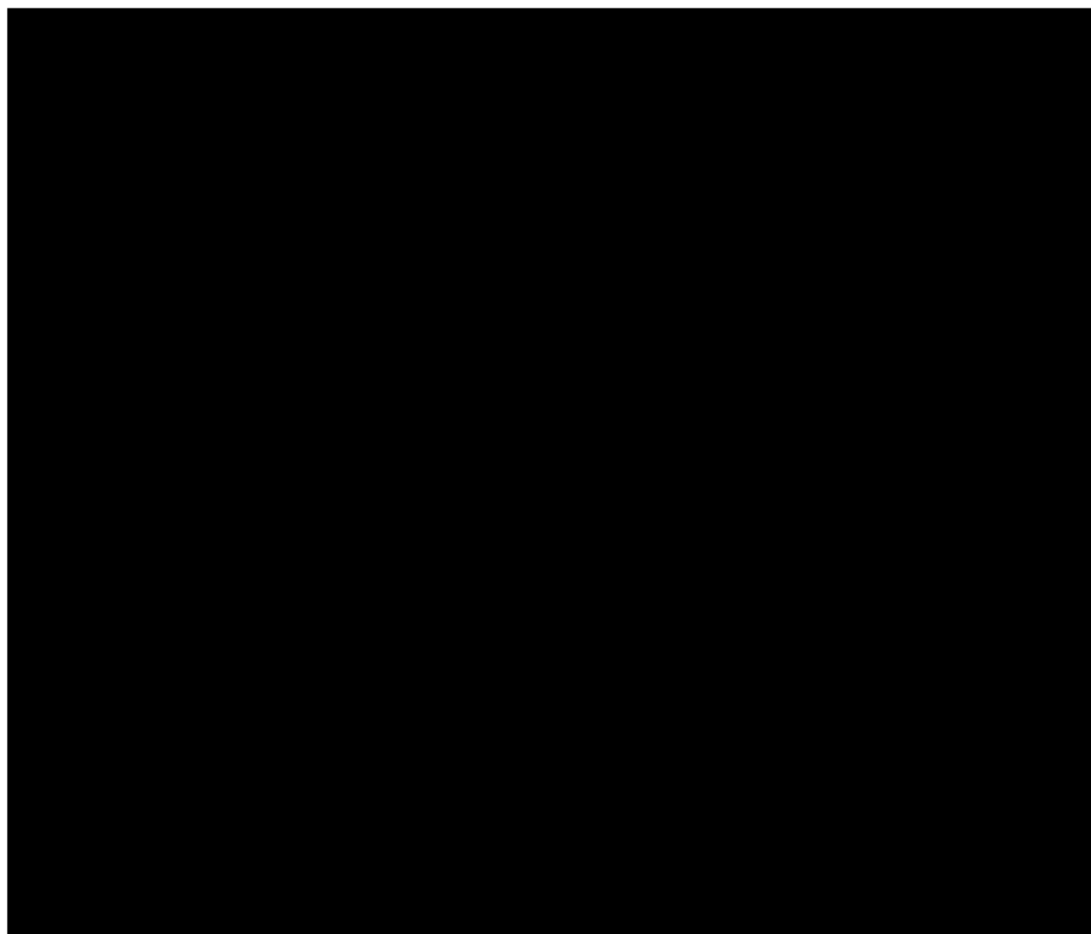
6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

[Redacted text block]

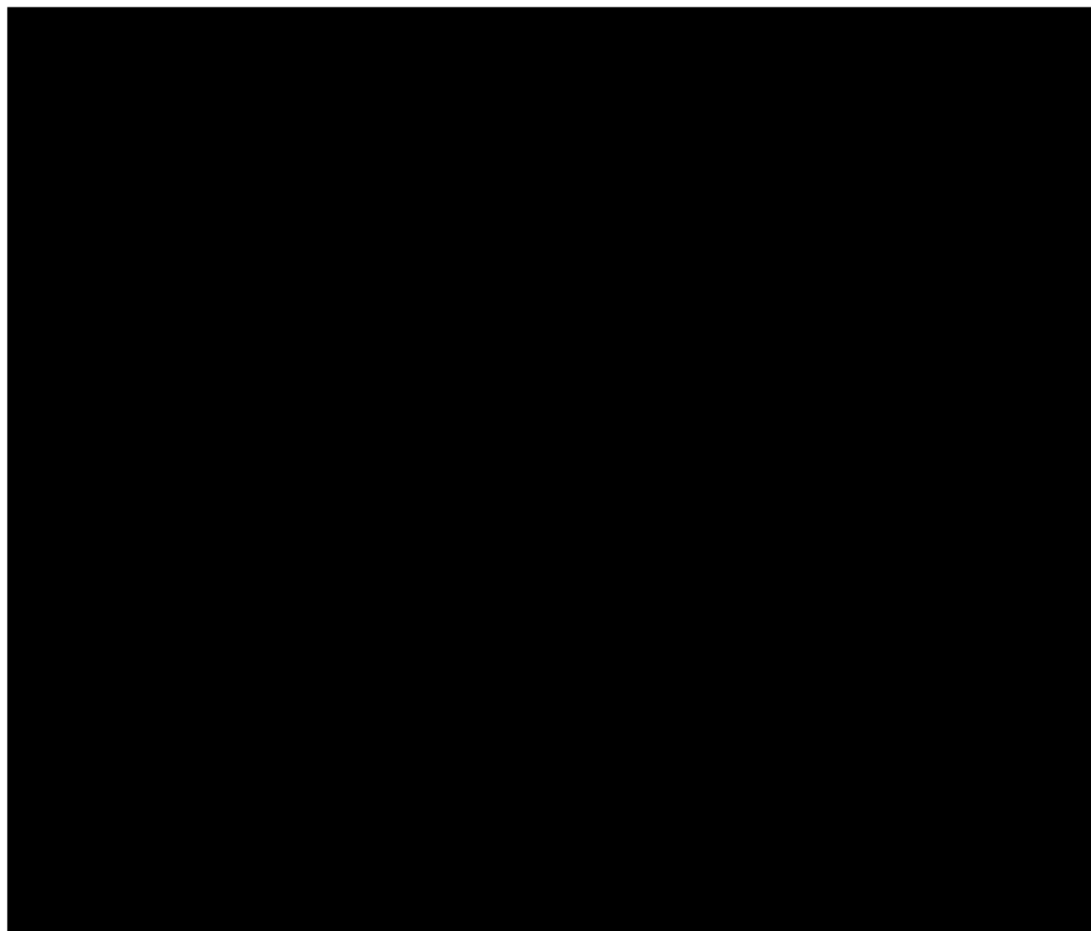
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wszystkie badania								
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Badania z oceną bezpieczeństwa								
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

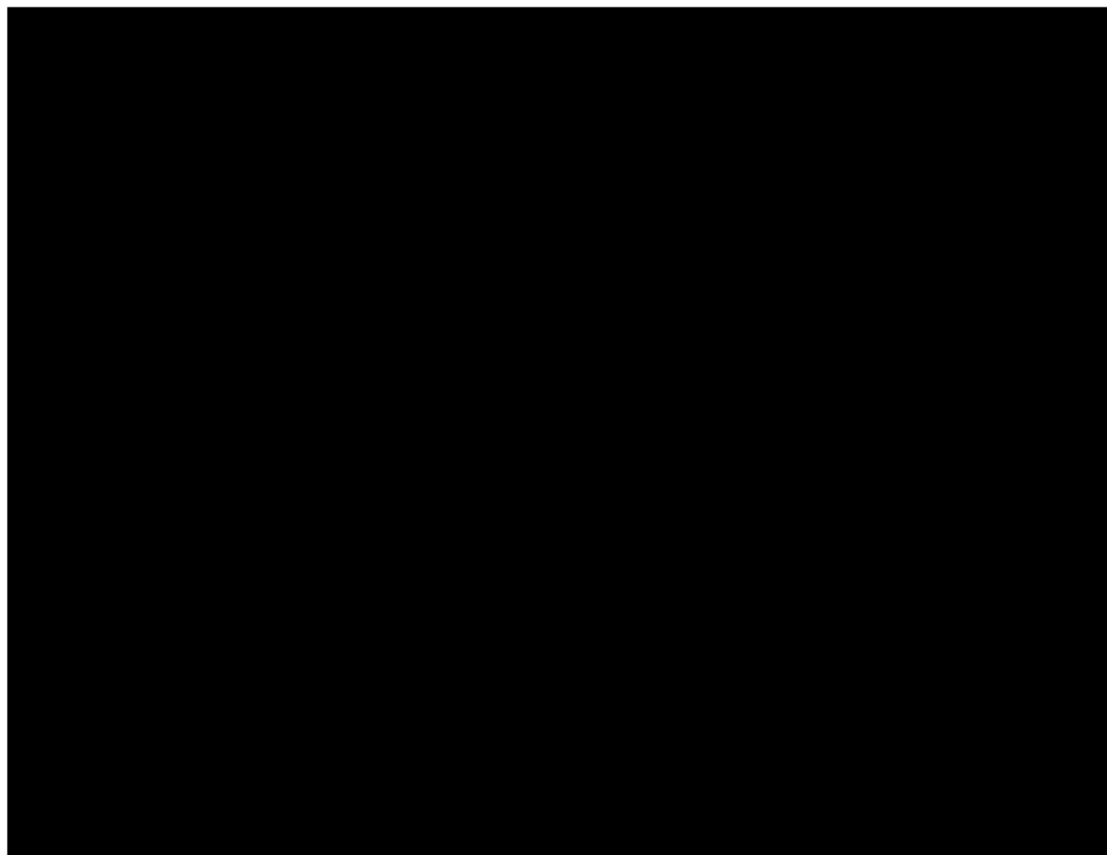
Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).



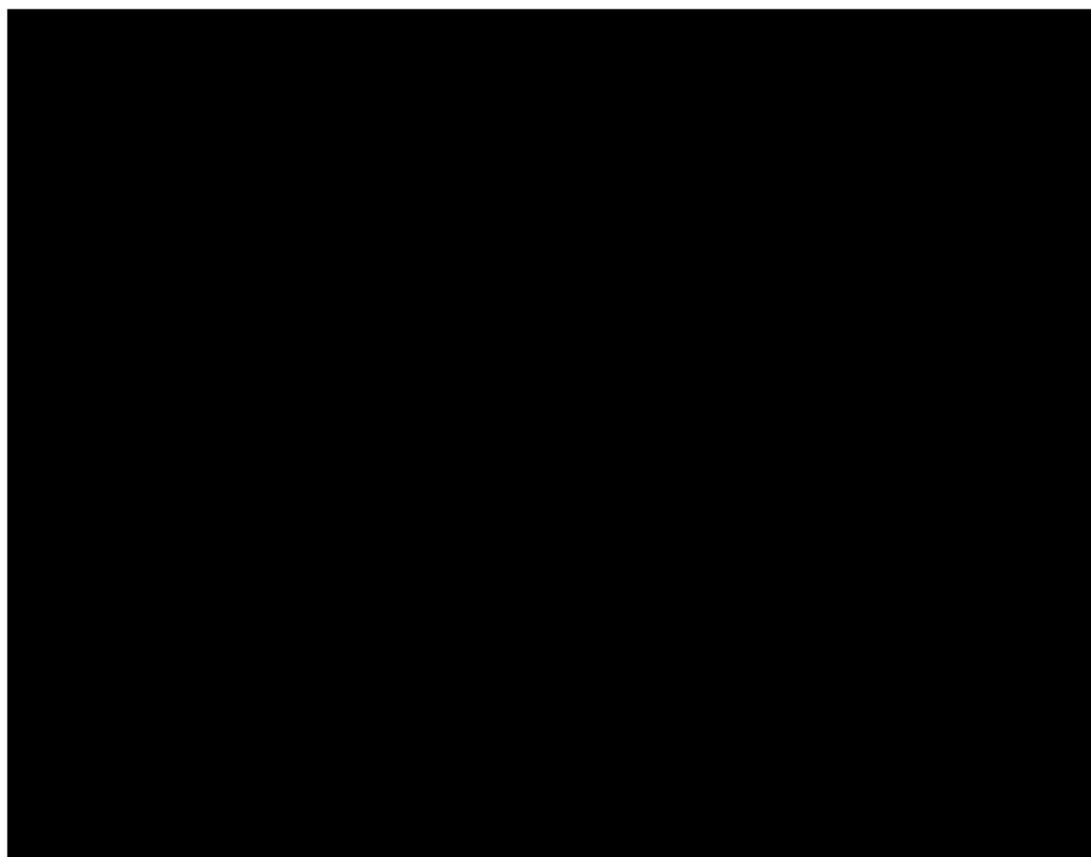
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).



Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).



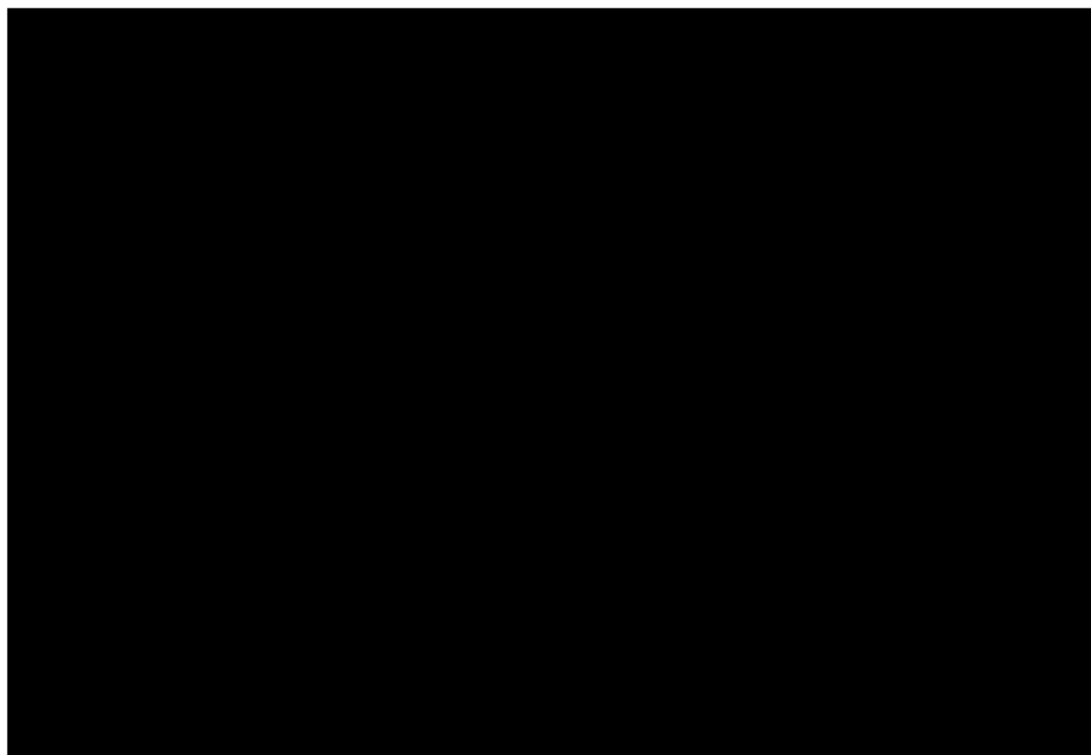
6.2 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia



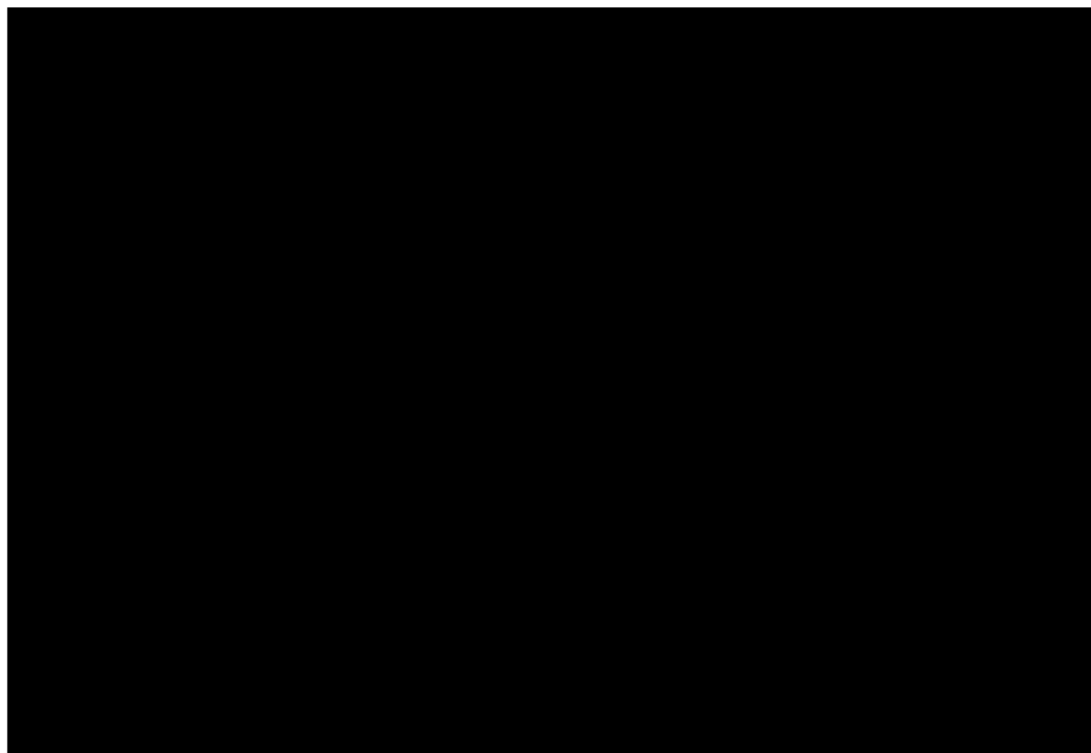
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia układu oddechowego								
...	1
...	1
...	1
Zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia								
...	1
...	1
...	1

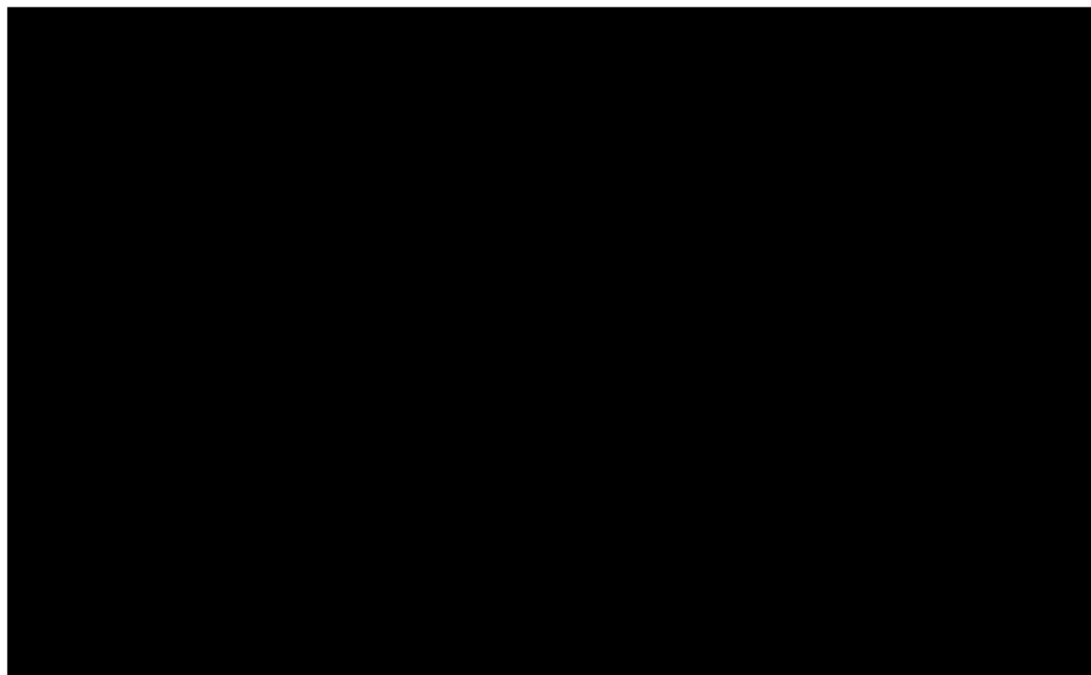
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



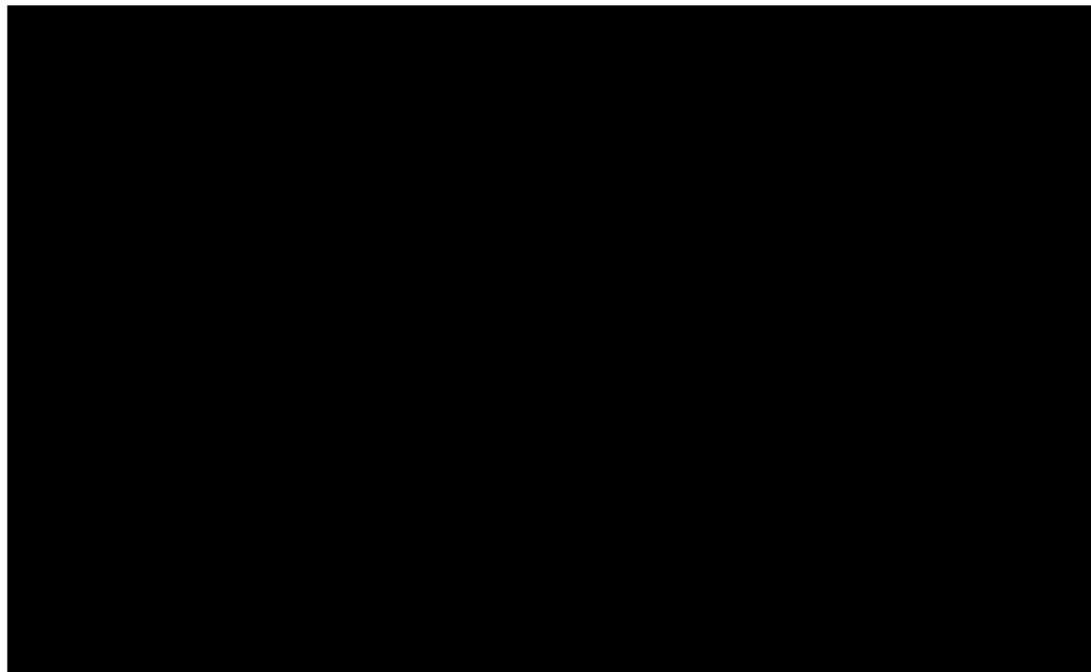
Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



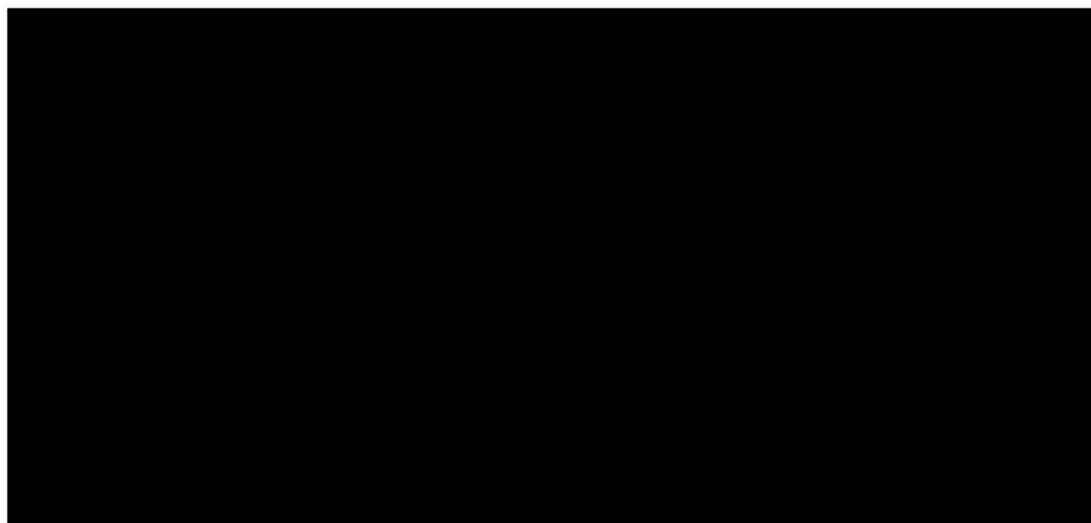
6.3 Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

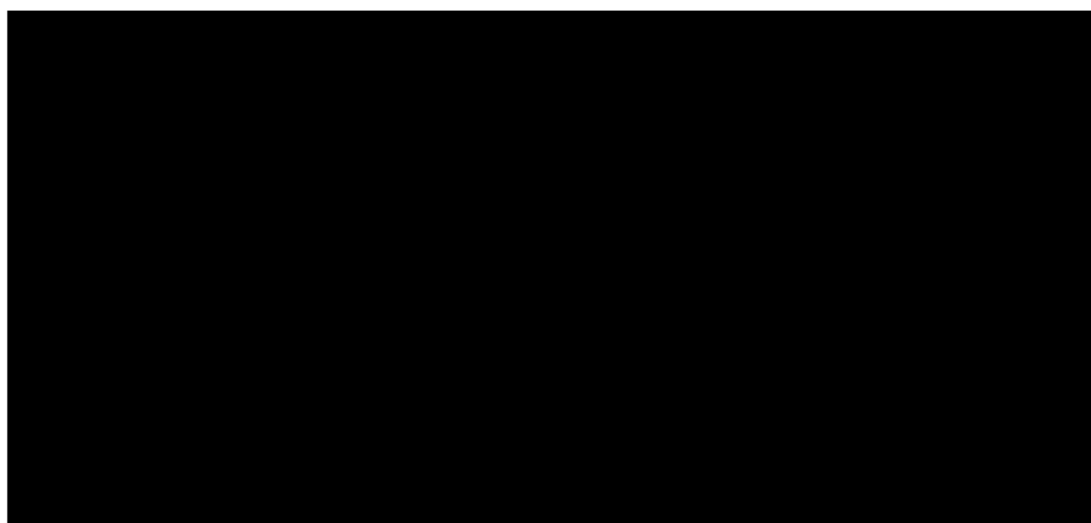
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu nerwowego.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i / N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia układu nerwowego								
...	1	0,00	...	0,00	...
...	1	0,00	...	0,00	...
...	1	0,00	...	0,00	...
Zaburzenia układu nerwowego (inne)								
...	1	0,00	...	0,00	...
...	1	0,00	...	0,00	...
...	1	0,00	...	0,00	...
...	1	0,00	...	0,00	...

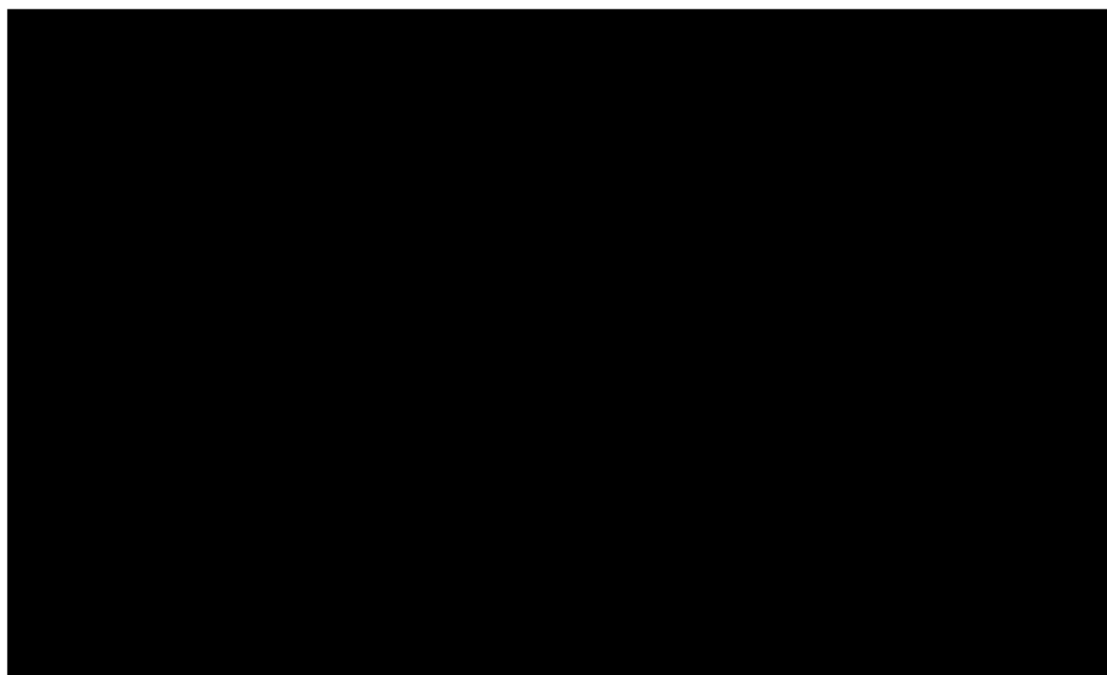
Ryc. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).



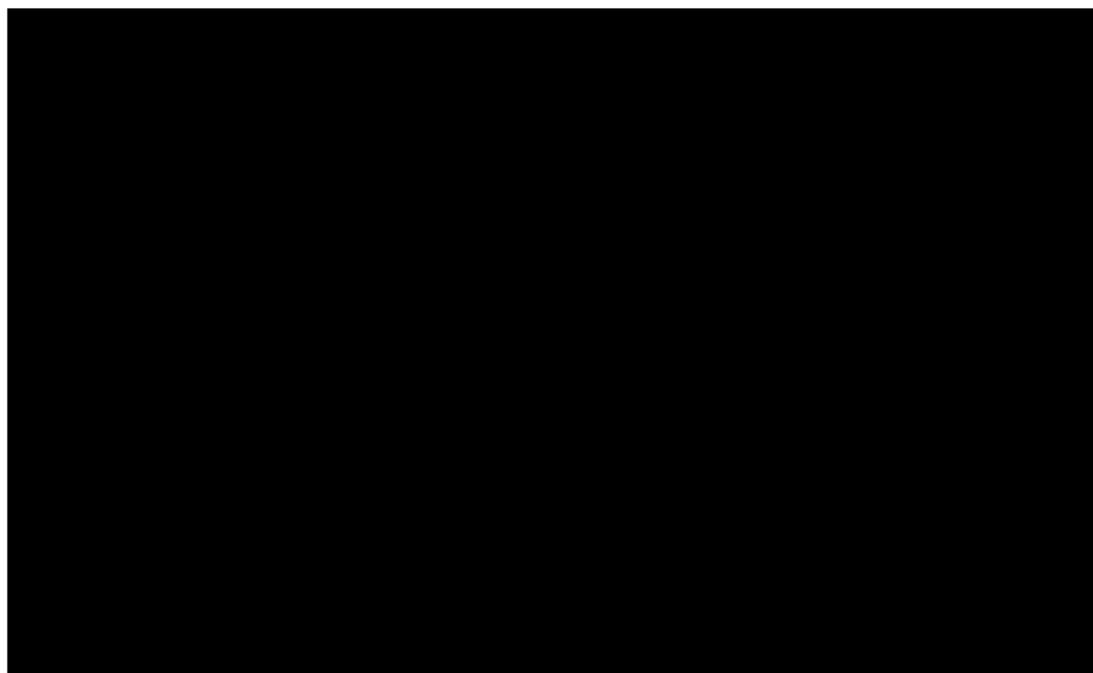
Ryc. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).



Ryc. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).



Ryc. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).



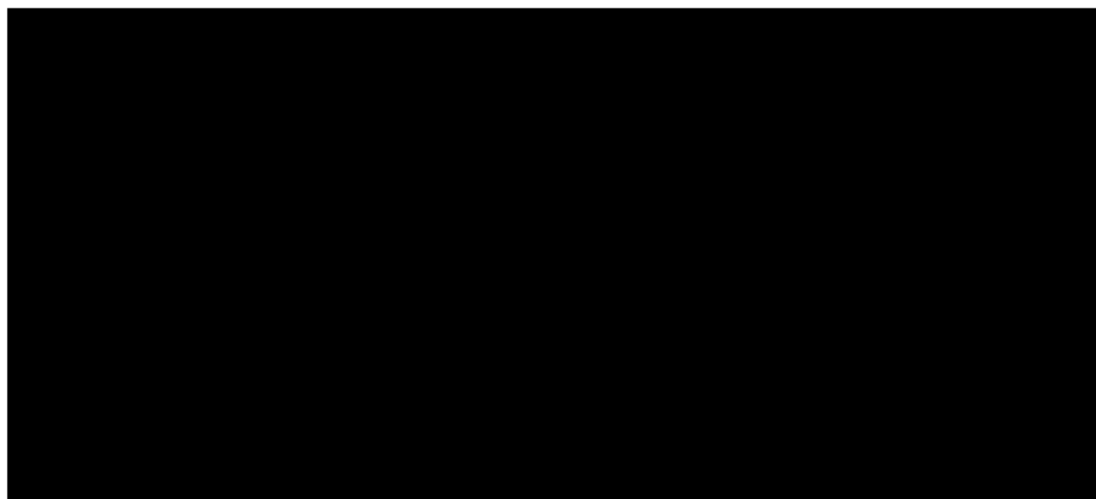
6.4 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[Redacted text block]

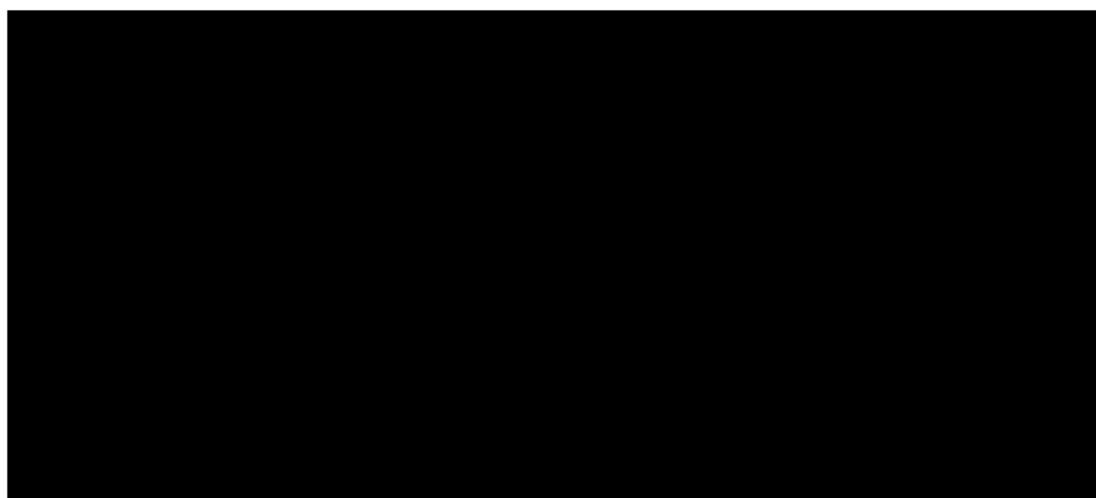
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i / N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

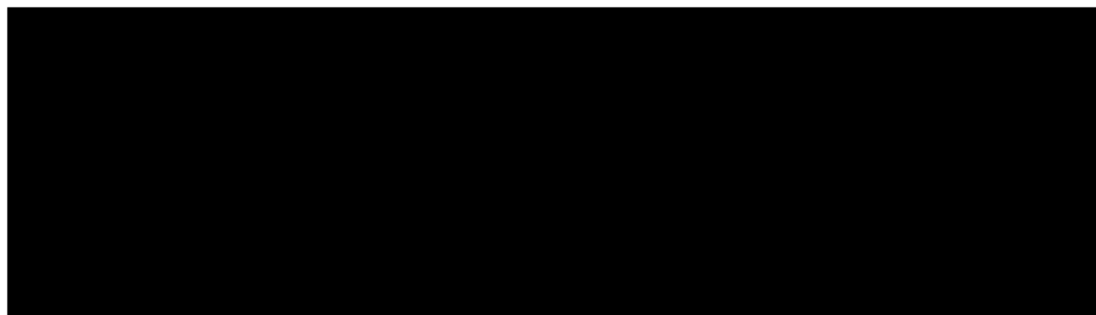
Ryc. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).



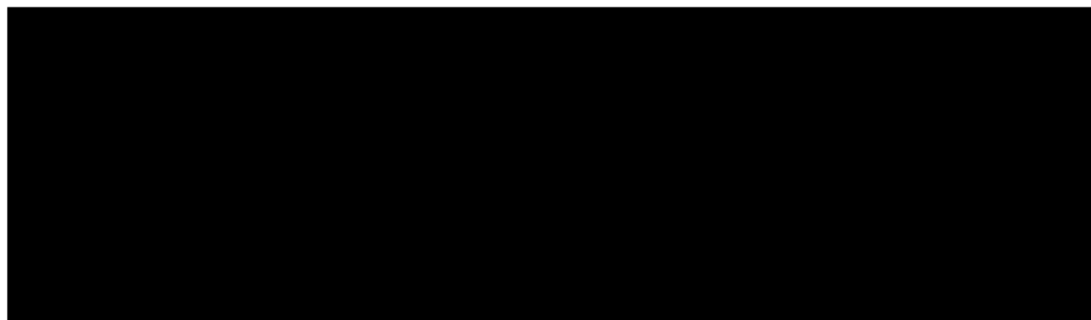
Ryc. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).



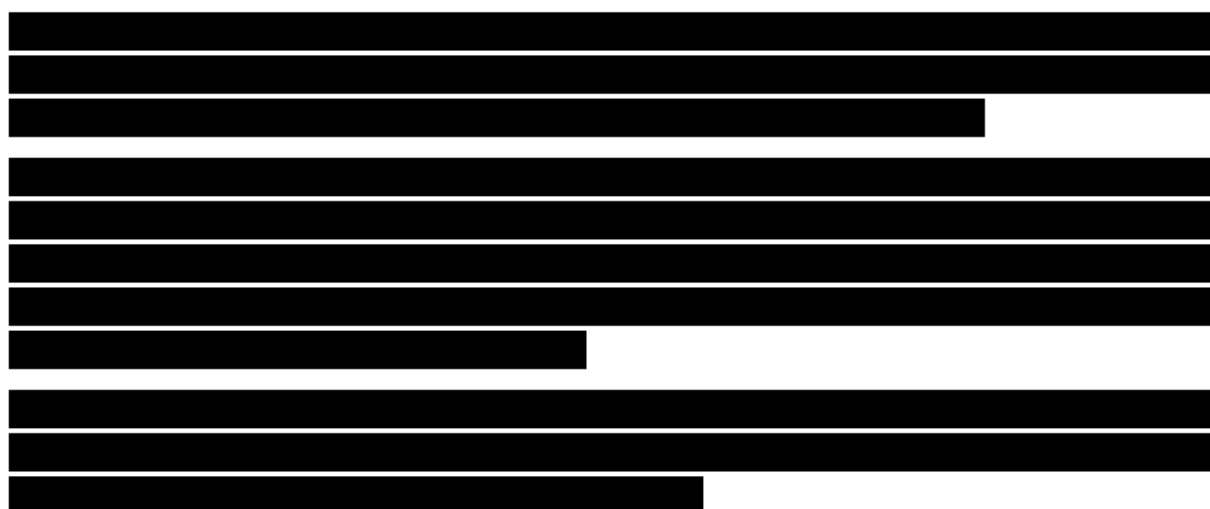
Ryc. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).



Ryc. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).



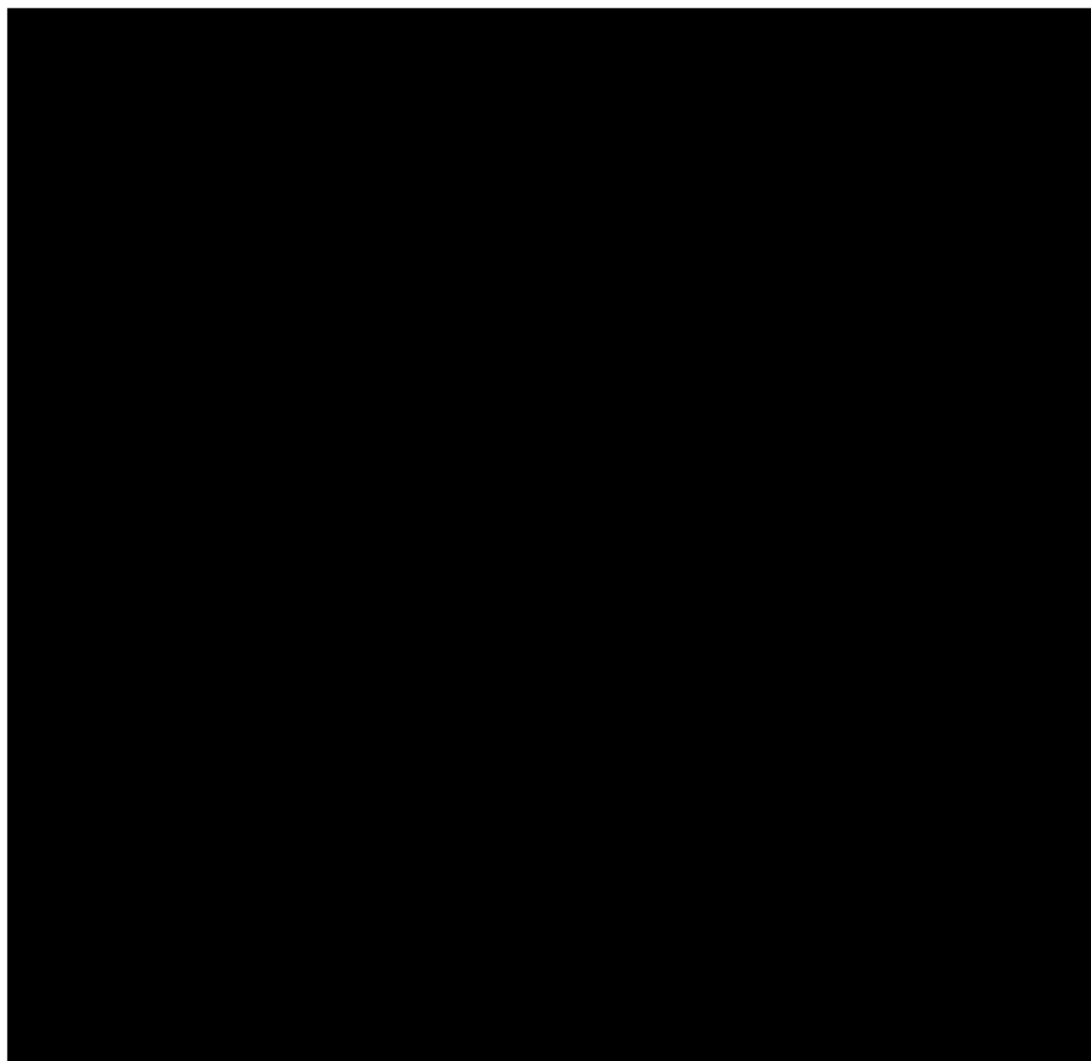
6.5 Zaburzenia układu krążenia



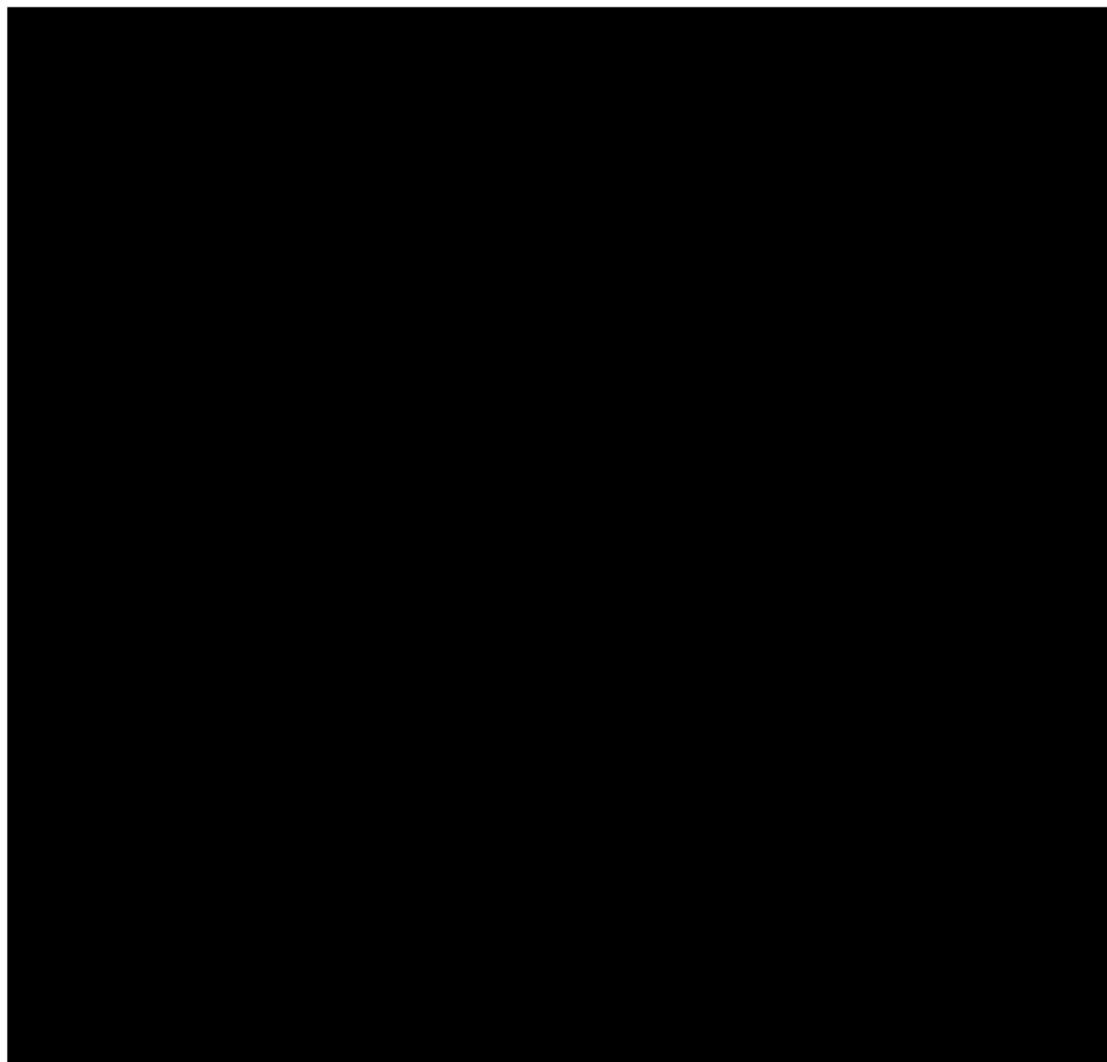
Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu krążenia.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przebieg choroby								
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby								
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0
Przebieg choroby	1	0	0	0	0	0	0	0

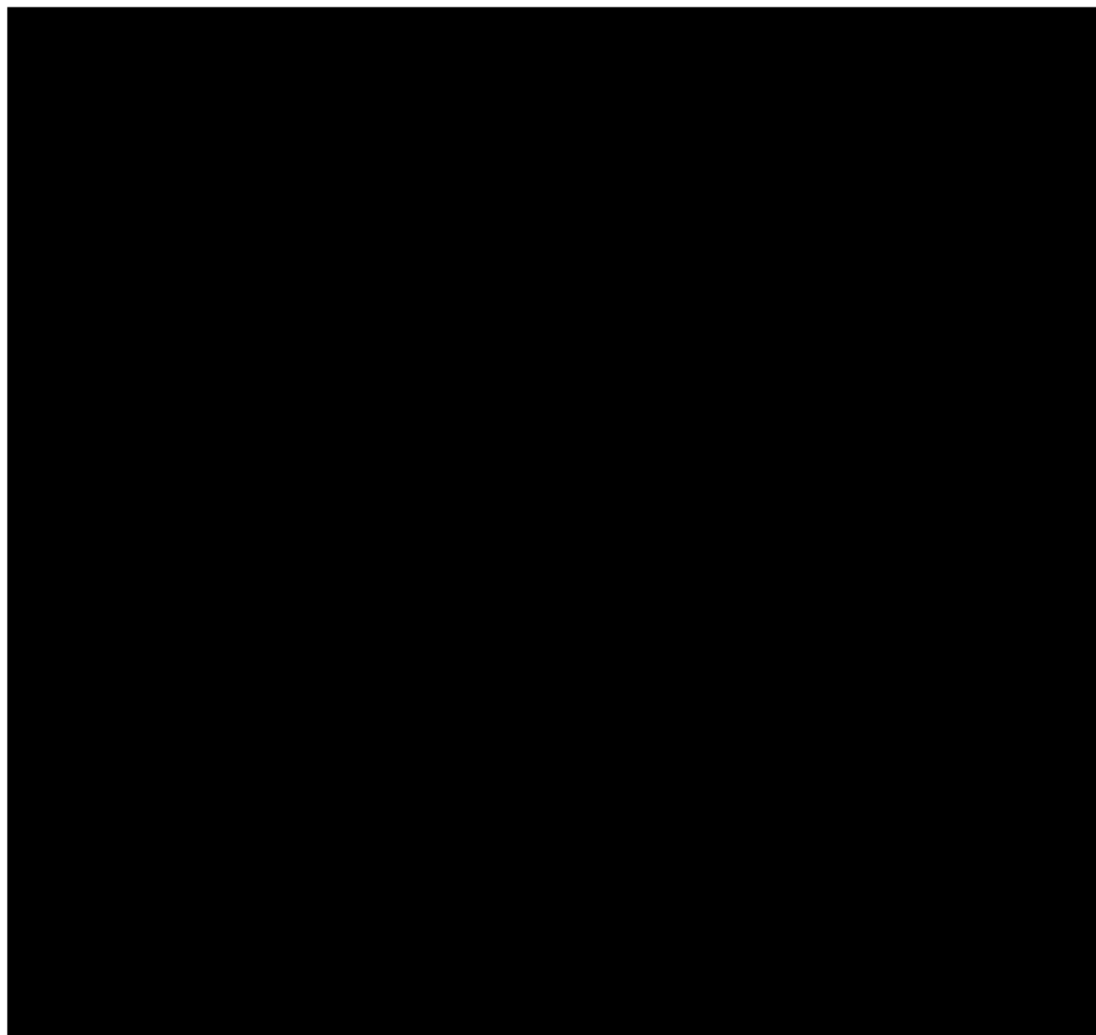
Ryc. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).



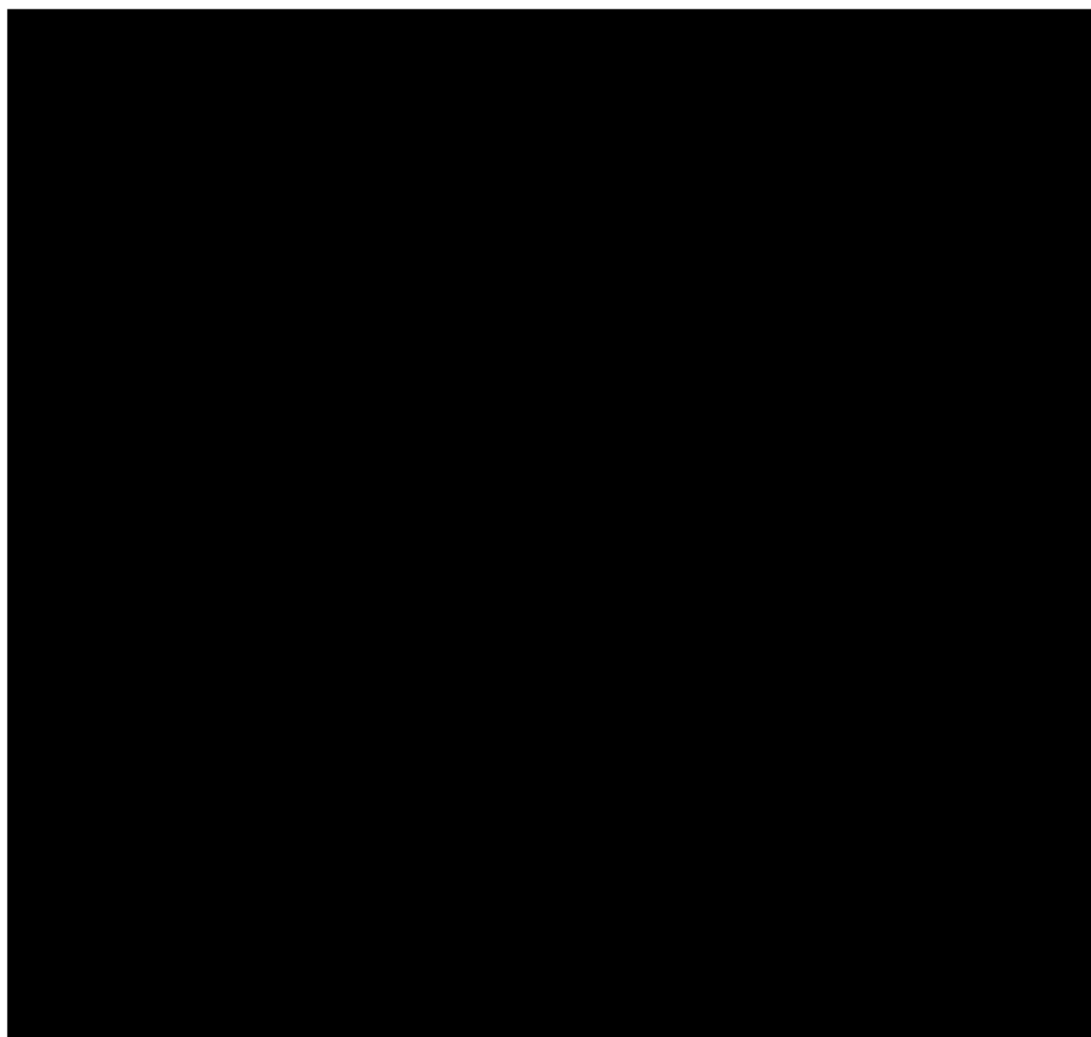
Ryc. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).



Ryc. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).



Ryc. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).



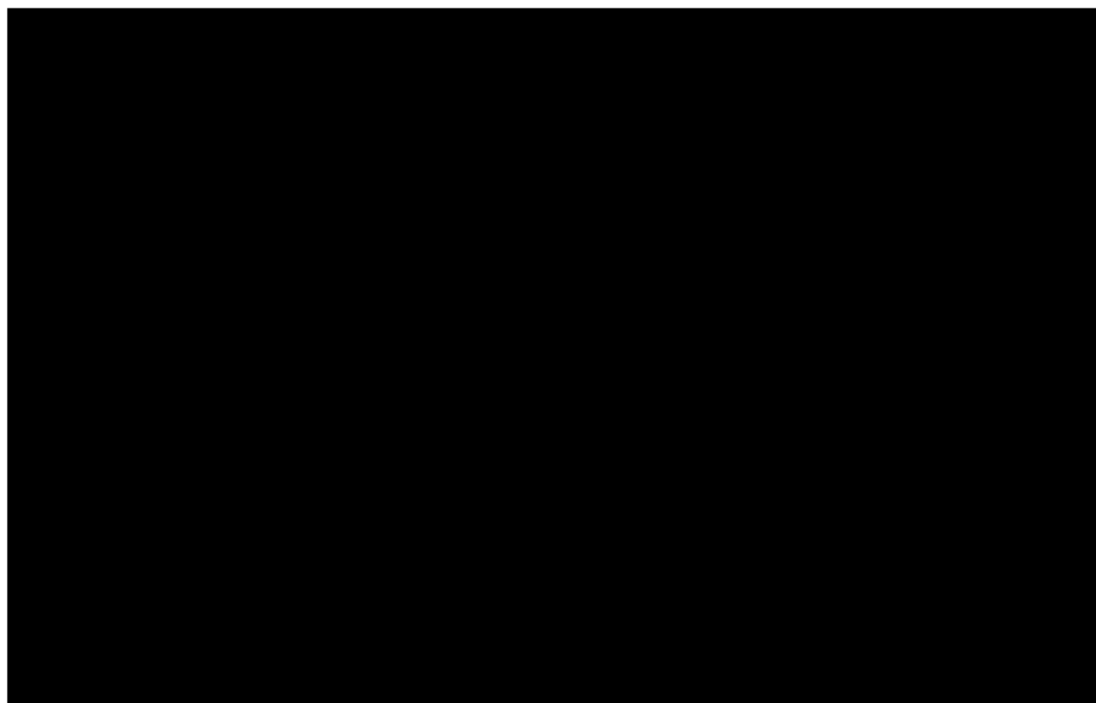
6.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania

[Redacted text block]

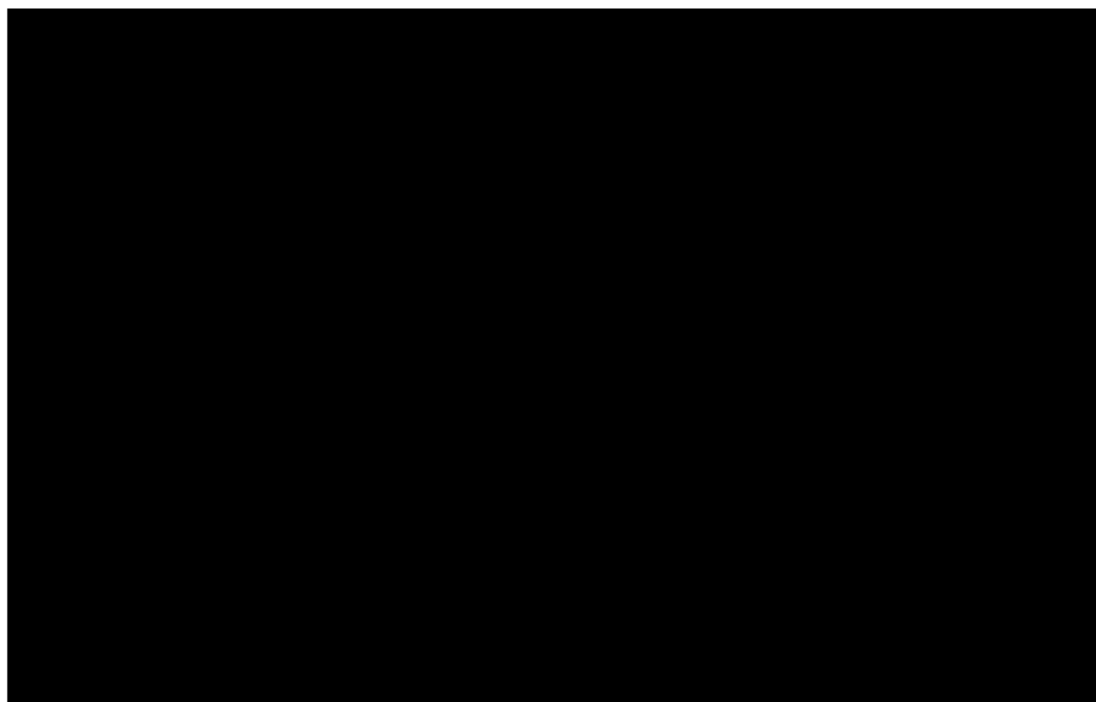
Tab. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i / N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe								
...	1
...	1
...	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
...	1
...	1
...	1
...	1
...	1

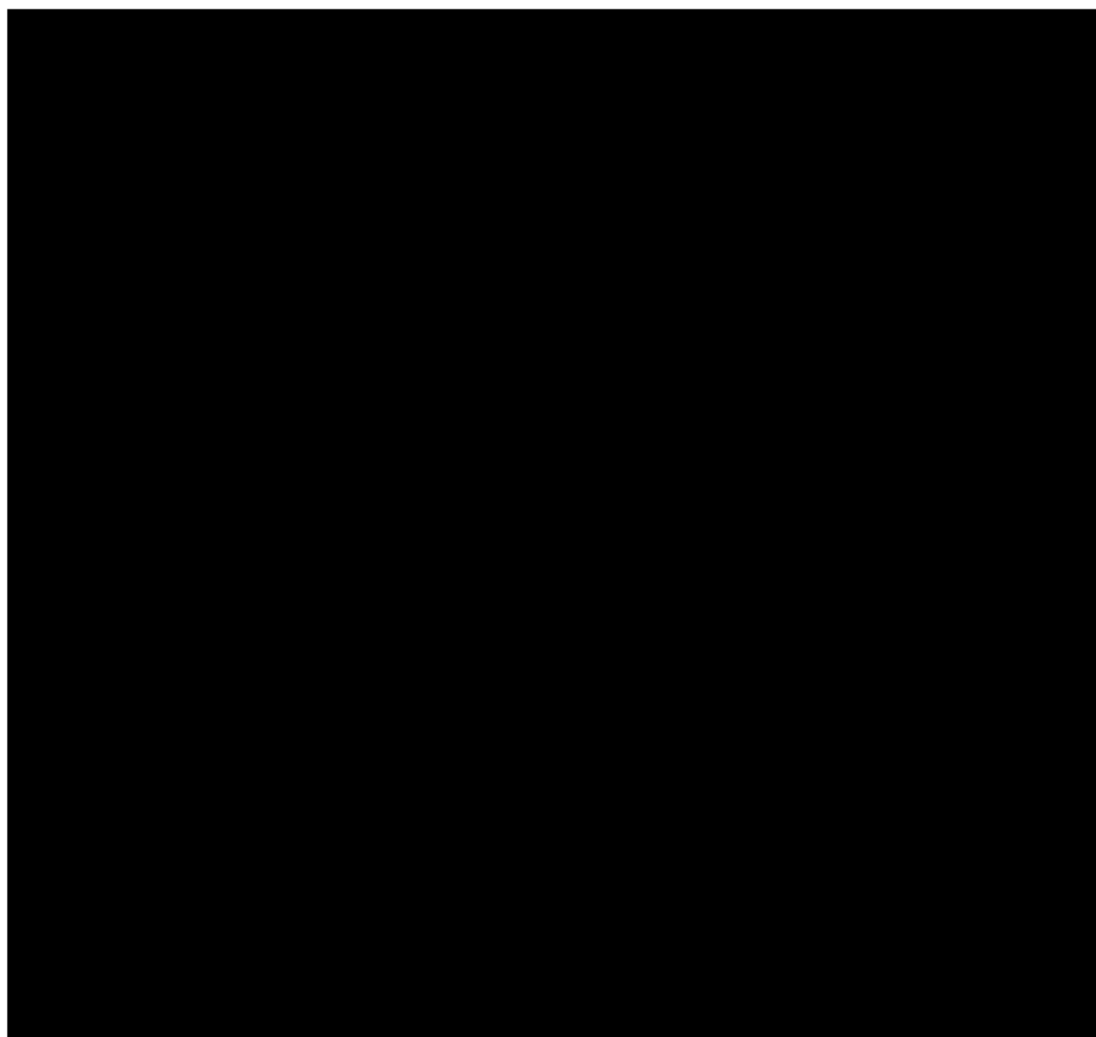
Ryc. 57. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).



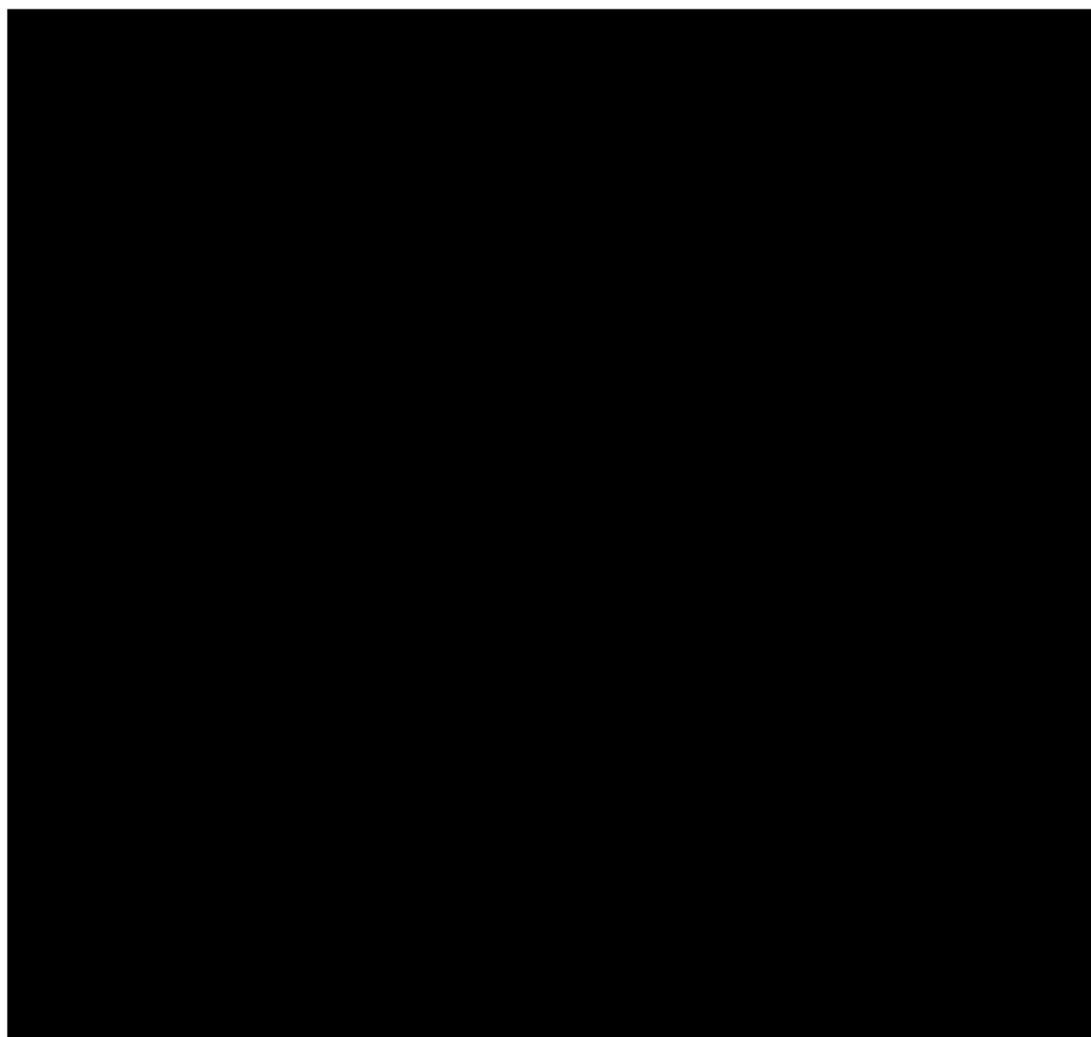
Ryc. 58. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).



Ryc. 59. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).



Ryc. 60. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).



6.7 Infekcje

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content under the heading '6.7 Infekcje']

Tab. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Infekcje.

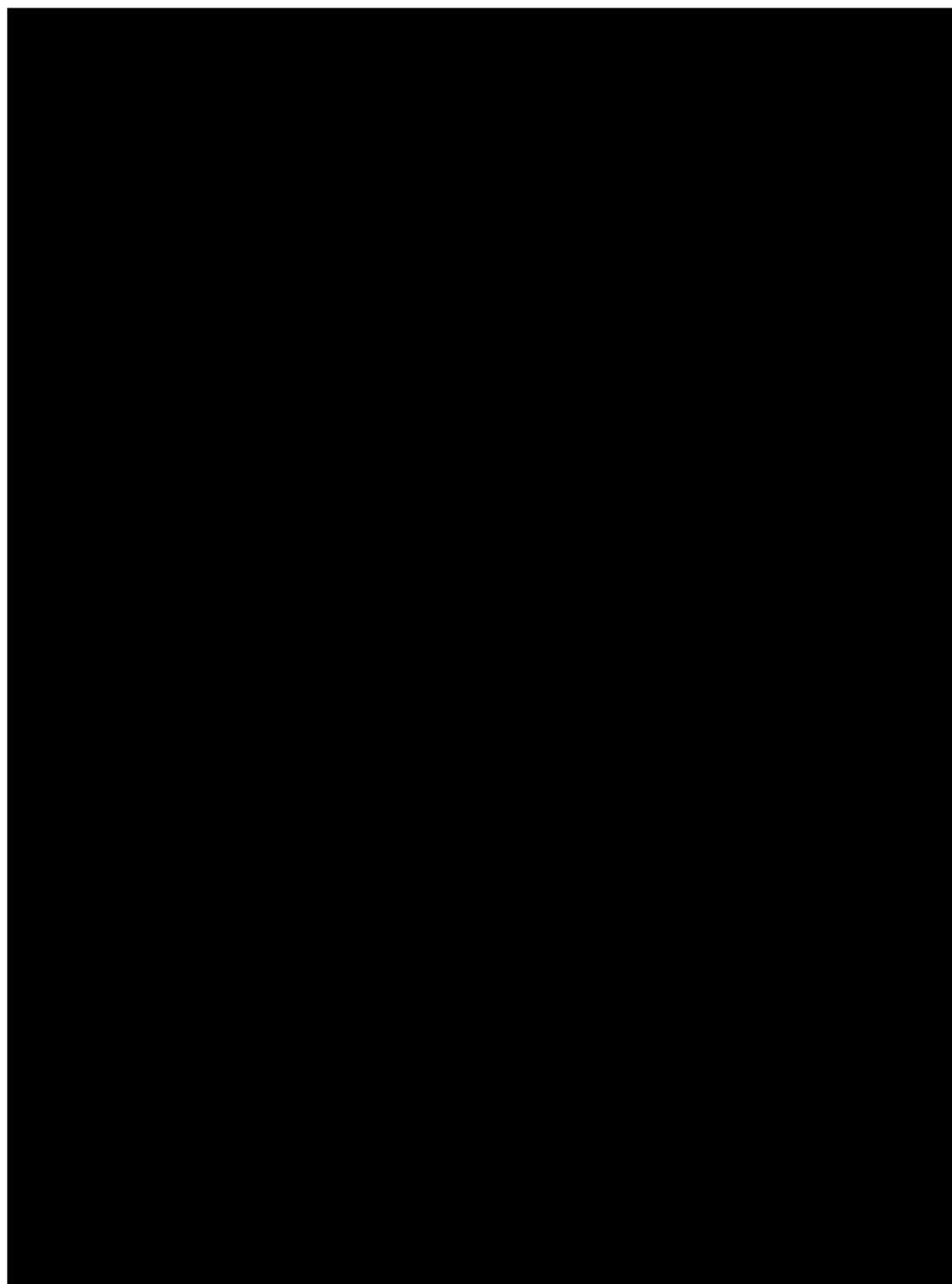
Punkt końcowy	Liczba badań	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje górnych dróg oddechowych								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Infekcje dolnych dróg oddechowych								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* wyniki w modelu efektów losowych.

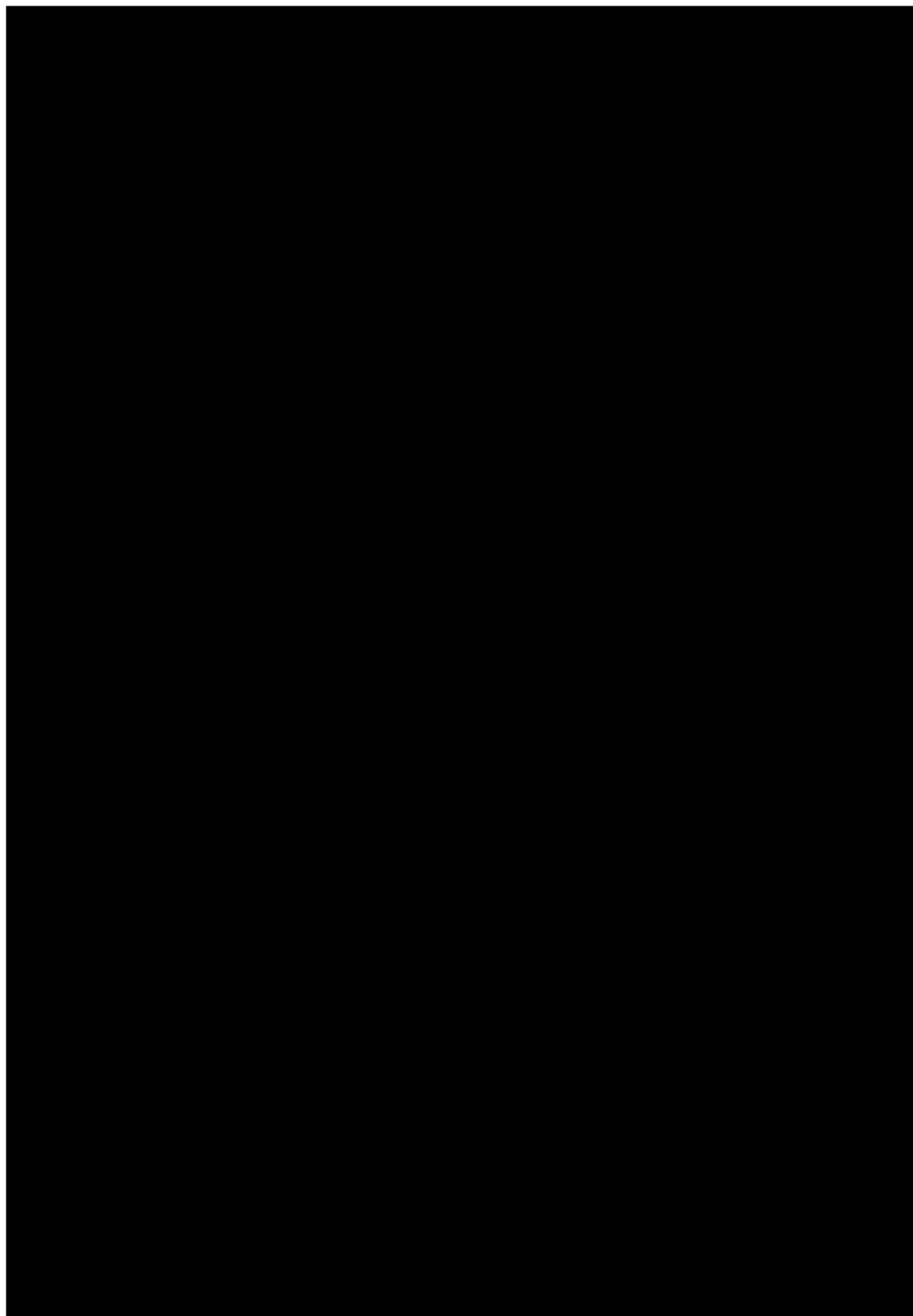
Ryc. 61. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RR).



Ryc. 62. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RD).



Ryc. 63. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RR).



Ryc. 64. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RD).



7 Zestawienie wyników

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 β 2-agonisty).

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	WMD [95% CI]	p
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 58. 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]

* wyniki w modelu efektów losowych.

8 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9 Dyskusja

[Redacted text block containing the main body of the discussion section]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

11 Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

12.2 Kwestionariusz kontroli astmy (ACQ)

Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) ocenia adekwatność kontroli astmy przez ocenę objawów, ograniczenie aktywności fizycznej, stosowania dodatkowego leczenia i funkcji płuc. Kwestionariusz składa się z 7-punktowej skali (większe wartości oznaczają gorszą kontrolę astmy: 0 – dobra kontrola astmy; 6 – maksymalne nasilenie astmy oraz zużycie leków doraźnych). Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,5 pkt.^{38,39}

KWESTIONARIUSZ KONTROLI ASTMY (ACQ)^{38,39}

Proszę odpowiedzieć na pytania 1-6.

Proszę zakreślić cyfrę najtrafniej opisującą, jak się Pan/i czuł/a w ciągu ostatniego tygodnia.

1. Przeciętnie, jak często **budził/a się Pan/i** w nocy z **powodu astmy** w ciągu ostatniego tygodnia?

- 0 nigdy
- 1 bardzo rzadko
- 2 rzadko
- 3 kilka razy
- 4 wiele razy
- 5 większość nocy
- 6 noce nieprzespane z powodu astmy

2. Przeciętnie, jak bardzo uciążliwe były objawy astmy, gdy rano budził/a się Pan/i w ciągu ostatniego tygodnia?

- 0 bez objawów
- 1 bardzo łagodne objawy
- 2 łagodne objawy
- 3 umiarkowane objawy
- 4 dość ciężkie objawy
- 5 ciężkie objawy
- 6 bardzo ciężkie objawy

3. Ogólnie, jak bardzo była ograniczona Pana/i aktywność z powodu astmy w ciągu ostatniego tygodnia?

- 0 nieograniczona
- 1 nieznacznie ograniczona
- 2 trochę ograniczona

- 3 umiarkowanie ograniczona
- 4 znacznie ograniczona
- 5 bardzo ograniczona
- 6 całkowicie ograniczona

4. Ogólnie, jak bardzo odczuwał/a Pan/i duszność z powodu astmy podczas ostatniego tygodnia?

- 0 wcale
- 1 bardzo nieznacznie
- 2 nieznacznie
- 3 umiarkowanie
- 4 dość znacznie
- 5 znacznie
- 6 bardzo znacznie

5. Ogólnie, jak często miał/a Pan/i świszczący oddech podczas ostatniego tygodnia?

- 0 nigdy
- 1 bardzo rzadko
- 2 rzadko
- 3 czasem
- 4 często
- 5 większość czasu
- 6 stale

6. Ile dawek/ inhalacji leku doraźnego (np. Ventolin) użył/a Pan/i zazwyczaj każdego dnia w ciągu ostatniego tygodnia?

- 0 wcale
- 1 1-2 dawek/inhalacji przez większość dni
- 2 3-4 dawek/inhalacji przez większość dni
- 3 5-8 dawek/inhalacji przez większość dni
- 4 9-12 dawek/inhalacji przez większość dni
- 5 13-16 dawek/inhalacji przez większość dni
- 6 więcej niż 16 dawek/inhalacji przez większość dni

Do wypełnienia przez personel medyczny

FEV1 przed lekiem bronchodilatoryjnym :

FEV1 należnej:

FEV1% należnej:

0 >95% należnej

1 95-90%

2 89-80%

3 79-70%

4 69-60%

5 59-50%

6 < 50% należnej

12.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne		
1	CT-02	[Redacted]
2	CT-03	[Redacted] 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. <i>European Respiratory Journal</i> . 2012;40 (Supp. 56):314 [P1798]. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 1-5.

12.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne			
1	CT-01	<p>[Redacted]</p> <p>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].</p>	<p>badanie fazy II typu <i>cross-over</i>, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI</p>
2	CP-04	<p>[Redacted]</p> <p>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.</p>	<p>badanie fazy II typu <i>cross-over</i>, oceniające właściwości farmakokinetyczne pojedynczych dawek preparatów BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI</p>

12.5 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę 2 badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[Redacted text]	[Redacted text]
• komentarz	[Redacted text]

<p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none">[Redacted text]	<p>[Redacted text]</p>
<p>komentarz</p> <p>-</p>	

ACQ - kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*); ATS/ERS - *American Thoracic Society/European Respiratory Society*; BDP – dwuproponian beklometazonu; CFC – chlorofluorowęglowodór; FEV₁ - natężona objętość wydechu 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 β_2 -mimetyk (ang. *long-acting β_2 -agonist*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*).

* paczko-rok – iloczyn liczby wypalonych papierosów dziennie i liczby lat podzielony przez 20.

12.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.4)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 7 i 8)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.3	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 12.4	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 4.2.2	wskazano, że badania były randomizowane, opisano sposób randomizacji
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 i 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Roczna liczebność populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu w średnich dawkach i długo działającego β 2-agonisty).....	20
Tab. 3. Ceny beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) i aerozolu inhalacyjnego (Fostex).....	22
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 17.06.2014 r.....	26
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 17.06.2014 r.....	28
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 17.06.2014 r.....	29
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 17.06.2014 r.....	30
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz. 1.....	38
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz. 2.....	40
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	41
Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	42
Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.....	46
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 2.....	47
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych.....	48
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	51
Tab. 16. 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.....	54
Tab. 17. 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.....	55
Tab. 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV ₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.....	57
Tab. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. 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).....	58
Tab. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	59
Tab. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	60
Tab. 22. 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.....	61
Tab. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	62
Tab. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.....	63
Tab. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	64

Tab. 26. 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.....	65
Tab. 27. 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).....	66
Tab. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF _{25-75%} przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.	67
Tab. 29. 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.....	68
Tab. 30. 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.....	69
Tab. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej do końca leczenia.	70
Tab. 32. 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.....	71
Tab. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia.	72
Tab. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.	73
Tab. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia.	74
Tab. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.	75
Tab. 37. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia.	76
Tab. 38. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	78
Tab. 39. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia.	79
Tab. 40. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.	80
Tab. 41. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia.....	81
Tab. 42. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.....	82
Tab. 43. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie.....	83
Tab. 44. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy.	84
Tab. 45. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy.....	86
Tab. 46. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w płwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia.	87
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 1.	90
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 2.	91
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 3.	92
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	94
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.	99
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu nerwowego.	103
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	106

Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu krążenia.	109
Tab. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania.....	114
Tab. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Infekcje.....	118
Tab. 57. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 1.....	124
Tab. 58. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 2.....	127
Tab. 59. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników.....	128
Tab. 60. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.	149

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA).....	35
Ryc. 2. 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 (WMD).....	55
Ryc. 3. 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).....	56
Ryc. 4. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV ₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).....	57
Ryc. 5. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. 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) (WMD).....	58
Ryc. 6. 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).....	59
Ryc. 7. 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).....	60
Ryc. 8. 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).....	61
Ryc. 9. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).....	62
Ryc. 10. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana dobowej zmienności PEF od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).....	63
Ryc. 11. 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).....	65
Ryc. 12. 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).....	66
Ryc. 13. 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).....	67
Ryc. 14. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEF _{25-75%} przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).....	68
Ryc. 15. 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).....	69
Ryc. 16. 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).....	70
Ryc. 17. 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).....	71
Ryc. 18. 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).....	72
Ryc. 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).....	73
Ryc. 20. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez objawów astmy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).....	74
Ryc. 21. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).....	75
Ryc. 22. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni z astmą kontrolowaną od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).....	76
Ryc. 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RR).....	77

Ryc. 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej na końcu leczenia (RD).	77
Ryc. 25. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).	78
Ryc. 26. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).	79
Ryc. 27. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniego dobowego zużycia leków doraźnych od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).	80
Ryc. 28. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).	81
Ryc. 29. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka dni bez leczenia doraźnego od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (WMD).	82
Ryc. 30. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RR).	83
Ryc. 31. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie (RD).	84
Ryc. 32. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RR).	85
Ryc. 33. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Umiarkowane zaostrzenia astmy (RD).	85
Ryc. 34. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RR).	86
Ryc. 35. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Ciężkie zaostrzenia astmy (RD).	86
Ryc. 36. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana odsetka eozynofilów w płwocinie indukowanej od wartości wyjściowej do końca leczenia (WMD).	87
Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).	95
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).	96
Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RR).	97
Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zdarzenia niepożądane ogółem (RD).	98
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).	100
Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).	100
Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).	101
Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).	101
Ryc. 45. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).	104
Ryc. 46. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).	104
Ryc. 47. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RR).	105
Ryc. 48. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu nerwowego (RD).	105
Ryc. 49. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).	107
Ryc. 50. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).	107

Ryc. 51. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR).....	107
Ryc. 52. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RD).....	108
Ryc. 53. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).....	110
Ryc. 54. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).....	111
Ryc. 55. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RR).....	112
Ryc. 56. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia układu krążenia (RD).....	113
Ryc. 57. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).....	115
Ryc. 58. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).....	115
Ryc. 59. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RR).....	116
Ryc. 60. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metabolizmu i odżywiania (RD).....	117
Ryc. 61. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RR).....	119
Ryc. 62. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. Infekcje (RD).....	120
Ryc. 63. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RR).....	121
Ryc. 64. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d. Infekcje (RD).....	122

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 13.06.2014 r.].
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ³ Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-478.
- ⁴ Gajewski P, Gryga K, Strzeszyński Ł. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA). Aktualizacja 2008.
http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=45034&_tc=73B1D1589251D0D02279964B764DB553 [dostęp 13.06.2014 r.].
- ⁵ Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6: 16-19.
- ⁶ Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
- ⁷ Pawłowicz R, Fal AM. Epidemiologia astmy. *Alergologia Info*. 2008;III (1):1-5.
- ⁸ Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP. Praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Jarosław Komorowski. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
<http://www.ecap.pl/doktorat.pdf> [dostęp 13.06.2014 r.].
- ⁹ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013.
http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf [dostęp 13.06.2014 r.].
- ¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy oskrzelowej.
- ¹¹ Rekomendacja nr 67/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu astma oskrzelowa.
- ¹² Rekomendacja nr 68/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)”

w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

¹³ Rekomendacja nr 48/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)”.

¹⁴ Rekomendacja nr 49/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)”.

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β 2-mimetyków.

¹⁶ Kips JC, Pauwels RA. Asthma control: were do we fail? Eur Respir J 2000; 16: 797-798.

¹⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leków 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-2/2012. Data ukończenia: sierpień 2012. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AWA/043_AWA_OT_4351_2_XO_LAIR_ASTMA_2012.08.09.pdf [dostęp 04.11.2014 r.].

¹⁸ Kowalski M, Jędrzejczak M, Cielic M. The efficacy of bronchial asthma treatment In Poland as assessed by patients – results of AIRCEE (Astma Insights & Reality In Central and Ekstern Europe) survey. Alegia Astma Immunologia 2004, 9(4):187.

¹⁹ Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2011 r. do czerwca 2014 r.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

- ²¹ Fostex Nexthaler®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_fostex_nexthaler_smpc_pl_final.pdf [dostęp 13.06.2014 r.].
- ²² Fostex®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Fostex_100_6.pdf [dostęp 13.06.2013 r.]
- ²³ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 17.06.2014 r.].
- ²⁴ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 17.06.2014 r.].
- ²⁵ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 17.06.2014 r.].
- ²⁶ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- ²⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1.4 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ³⁰ ██████████ Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2014.
- ³¹ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 26.06.2014 r.]
- ³² U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [stan na 26.06.2014 r.]
- ³³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 26.06.2014 r.].
- ³⁴ Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur Respir Rev*. 2005;14 (96):109-116.
- ³⁵ 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.

³⁶ 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.

³⁷ 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.

³⁸ Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):902-7.

³⁹ Qoltech. Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control. <http://www.qoltech.co.uk/acq.html> [dostęp 26.06.2014 r.].