

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu
(Onbrez Breezhaler[®])
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym
oskrzela u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZ	8
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	9
3. STRESZCZENIE	14
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	21
4.1. Problem zdrowotny (populacja)	21
4.2. Istniejąca praktyka kliniczna.....	26
4.3. Interwencja oceniana.....	35
4.3.1. Wskazania	35
4.3.2. Dawkowanie	35
4.3.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania	35
4.3.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Onbrez Breezhaler®	36
4.3.5. Analiza rekomendacji refundacyjnych	37
4.3.6. Decyzje refundacyjne	43
4.4. Interwencje alternatywne (komparatory)	44
4.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	44
4.4.2. Formoterol.....	46
4.4.3. Salmeterol	47
4.5. Wyniki zdrowotne.....	49
4.6. Typ badania.....	49
4.7. Podsumowanie: sformułowanie pytania klinicznego (PICOS).....	50
5. ANALIZA KLINICZNA - METODYKA	52
5.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	52
5.2. Pytanie kliniczne i kryteria selekcji	54
5.3. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	56
5.4. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	57
5.5. Wyszukiwanie badań niepublikowanych.....	59
5.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	69
5.7. Ocena jakości danych	69
5.7.1. Wiarygodność wewnętrzna	69
5.7.2. Wiarygodność zewnętrzna	70
5.8. Analiza ilościowa	71
5.8.1. Parametry efektywności klinicznej	71
5.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	71
5.8.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	72
5.8.4. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	72
5.9. Metaanaliza statystyczna	72
5.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	72
5.9.2. Analiza heterogeniczności	73

5.9.3. Wybór modelu oceny efektu	74
6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	75
7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNANIU Z FORMOTEROLEM DWA RAZY DZIENNIE	84
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	84
7.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	84
7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	85
7.1. Charakterystyka interwencji	89
7.2. Opis heterogeniczności klinicznej	90
7.3. Skuteczność kliniczna	90
7.3.1. Parametry spirometryczne	92
7.3.1.1. Wartość FEV ₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)	92
7.3.1.2. Pole pod krzywą AUC (FEV ₁)	93
7.3.1.3. Wartość FEV ₁ w różnych punktach czasowych	95
7.3.2. Ocena stopnia duszności według wskaźnika TDI	95
7.3.3. Jakość życia	96
7.3.4. Wskaźnik BODE	97
7.3.5. Ocena aspektów choroby według pacjenta	97
7.3.6. Zaostrzenia POChP	99
7.4. Bezpieczeństwo	100
7.4.1. Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji	100
7.4.1.1. Rezygnacje z badania	100
7.4.1.2. Poważne działania niepożądane	101
7.4.1.3. Działania niepożądane	101
7.4.1.4. Parametry laboratoryjne i życiowe	103
7.4.2. Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji	103
7.4.2.1. Zgony	103
7.4.2.2. Rezygnacje z badania	104
7.4.2.3. Kaszel	104
7.4.2.4. Działania niepożądane	105
7.4.2.5. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	106
7.4.2.6. Nowotwory	108
7.4.2.7. Tachykardia	108
7.4.2.8. Parametry laboratoryjne i życiowe	109
8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNANIU Z SALMETEROLEM DWA RAZY DZIENNIE	110
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	110
8.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	110
8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	112

8.4. Charakterystyka interwencji	115
8.5. Opis heterogeniczności klinicznej.....	116
8.6. Skuteczność kliniczna.....	116
8.6.1. Parametry spirometryczne.....	118
8.6.1.1. Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”) ...	118
8.6.1.2. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)	119
8.6.1.3. Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych	120
8.6.2. Jakość życia.....	121
8.6.3. Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI	123
8.6.4. Ocena aspektów choroby według pacjenta	125
8.6.5. Zaostrzenia POChP	126
8.7. Bezpieczeństwo	127
8.7.1. Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji	128
8.7.1.1. Zgony	128
8.7.1.2. Rezygnacje z badania.....	128
8.7.1.3. Poważne działania niepożądane.....	129
8.7.1.4. Działania niepożądane	130
8.7.1.5. Parametry laboratoryjne i życiowe.....	131
8.7.2. Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji	132
8.7.2.1. Zgony	132
8.7.2.2. Rezygnacje z badania.....	133
8.7.2.3. Utrata pacjentów z badania	133
8.7.2.4. Poważne działania niepożądane.....	134
8.7.2.5. Parametry laboratoryjne	134
8.7.2.6. Kaszel	135
8.7.2.7. Działania niepożądane	136
9. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ	139
9.1. Cel	139
9.2. Wyszukiwanie publikacji	140
9.3. Wyniki	140
9.4. Wnioski	142
10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	143
10.1. Cel	143
10.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	143
10.3. Ocena na podstawie ChPL Onbrez Breezhaler® [3].....	144
10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL.....	146
10.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportów PSUR (Periodic Safety Update Report)	147

10.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie pierwotnych badań klinicznych	154
10.6.1. Krótki okres obserwacji	155
10.6.2. Długi okres obserwacji	162
10.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych	168
10.7.1. <i>Worth 2010</i>	168
10.7.2. <i>Donohue 2011</i>	173
11. PODSUMOWANIE WYNIKÓW	180
12. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE	198
12.1. Skuteczność kliniczna	198
12.2. Bezpieczeństwo	203
13. WNIOSKI	209
13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT ..	209
13.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	210
14. OGRANICZENIA	212
15. DYSKUSJA	214
15.1. Wyszukiwanie.....	214
15.2. Wybór komparatora	214
15.3. Subpopulacje	215
15.4. Wiarygodność zewnętrzna	215
15.5. Wiarygodność wewnętrzna	216
15.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	217
16. ZAŁĄCZNIKI	218
16.1. Leki refundowane w POChP	218
16.2. Opis kwerend.....	239
16.3. Opis skal wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej	243
16.4. Charakterystyka parametrów spirometrycznych.....	244
16.5. Kategorie siły dowodów GOLD 2010	244
16.6. Diagram wyszukiwania publikacji.....	245
16.7. Opis skali <i>Jadad</i>	247
16.7.1. Ocena wiarygodności badań	247
16.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	250
16.9. Formularze ekstrakcji danych	260
17. PIŚMIENNICTWO	265
17.1. Analiza problemu decyzyjnego	265
17.2. Metodyka	267
17.3. Badania włączone do analizy głównej.....	268
17.3.1. Opublikowane przeglądy systematyczne	268
17.3.2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej IND vs FOR.....	268

17.3.3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej IND vs SAL	268
17.4. Analiza skuteczności praktycznej	268
17.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	269
17.6. Ograniczenia i dyskusja	270
17.7. Publikacje wykorzystane w załączniku	271
17.7.1. Opis skal uwzględnionych w analizie skuteczności	271
17.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego na podstawie pełnych tekstów.....	271
17.8.1. Nieadekwatna metodyka	271
17.8.2. Nieadekwatna populacja.....	275
17.8.3. Nieadekwatny komparator.....	276
17.8.4. Nieadekwatna interwencja	277
17.8.5. Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery)	278
17.9. Przyczyny wykluczenia badań zidentyfikowanych w rejestrach badań klinicznych (w tym: niepublikowane)	280
18. SPIS TABEL	285
19. SPIS WYKRESÓW	291

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZ

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. INDEKS SKRÓTÓW

AE	działanie niepożądane (<i>ang. adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	całkowita redukcja ryzyka (<i>ang. absolute risk reduction</i>)
APTC	<i>ang. anti-platelet trialists</i>
ATP	adenozynotrójfosforan
AUC	pole pod krzywą
bd	brak danych
BDI	wartość wyjściowa wskaźnika nasilenia duszności (<i>ang.: baseline dyspnea index</i>)
BMI	wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI (<i>ang. Body Mass Index</i>)
bpm	częstość akcji serca (<i>ang. beats per minute</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CDS	<i>Core Data Sheet</i>
CCV	sercowo-naczyniowe działania niepożądane (<i>ang. cardiovascular adverse events</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CrI	<i>Credible Intervals</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>

DPI	inhalatory proszkowe (ang. <i>dry powder inhalers</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FAS	<i>the full analysis set</i>
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced vital capacity</i>)
FOR	formoterol
FOR/BUD	formoterol w połączeniu z budezonidem
GKS	glikokortykosteroidy
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCP	<i>healthcare professionals</i>
HR	częstość akcji serca (ang. <i>heart rate</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IND	indakaterol
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IVRS	system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i>)
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
kaps.	kapsułki

LABA	długodziałający agoniści receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>long acting beta₂-agonist</i>)
LAMA	długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>long acting muscarinic antagonist</i>)
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i>)
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimum clinically important difference</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MDI	inhalatory ciśnieniowe (ang. <i>metered dose inhalers</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
mg/d.	miligramów na dobę
min	minuta
mmHg	milimetr słupa rtęci
mmol	milimol
mMRC	zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
msc.	miesiące
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)

NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>ang. number needed to treat</i>)
NS	nieznamiennie statystycznie
OD	raz dziennie (<i>ang. once daily</i>)
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
p	poziom istotności
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (<i>ang. peak expiratory flow</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PL	placebo
PPS	<i>the per protocol set</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>ang. Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
r.ż.	rok życia
RB	korzyść względna (<i>ang. relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (<i>ang. relative risk</i>)
RRR	redukcja ryzyka względnego (<i>ang. relative risk reduction</i>)
SAE	poważne działanie niepożądane (<i>ang. serious adverse event</i>)
SAL	salmeterol
SAL/FP	salmeterol w kombinacji z flutikazonem
SD	Odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SDDPI	jednodawkowy inhalator suchego proszku (<i>ang. single-dose dry powder inhaler</i>)

SE	błąd standardowy (<i>ang. standard error</i>)
SGRQ	<i>The ST. George's Respiratory Questionnaire</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMQ	<i>standardized MedDRA query</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
TD	dwa razy dziennie (<i>ang. twice daily</i>)
TDI	wskaźnik nasilenia duszności TDI (<i>ang. Transition Dyspnea Index</i>)
tyg.	tygodnie
w/w	wyżej wymienione
µg	mikrogram
6-MWD	Test 6-minutowego chodu (<i>ang. 6-min walk distance</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Onbrez Breezhaler®, tj. indakaterolu (IND) podawanego raz dziennie, w porównaniu z innymi, refundowanymi lekami z grupy długodziałających, wybiórczych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA), wymagających podawania 2 razy dziennie - formoterolem (FOR) i salmeterolem (SAL), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela

u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego – w celu sformułowania i uzasadnienia poszczególnych elementów pytania klinicznego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku nieposiadającego refundowanego odpowiednika.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania indakaterolu ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania indakaterolu w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań

z randomizacją (analiza główna), bezpośrednio porównujących IND raz dziennie (IND OD) do SAL 2 razy dziennie (SAL TD) lub FOR 2 razy dziennie (FOR TD), pod względem skuteczności w poprawie funkcji płuc, kontroli objawów, jakości życia i bezpieczeństwa. Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do września 2013 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Analizę kliniczną poszerzono o: (1) analizę skuteczności praktycznej, w której opisano dowody naukowe dotyczące znaczenia uproszczenia schematu dawkowania (OD vs częściej) i specyfiki inhalatora Breezhaler® oraz (2) poszerzoną analizę bezpieczeństwa, w której uwzględniono dodatkowe badania oceniające bezpieczeństwo, wnioski z raportów PSUR i informacje publikowane przez publiczne instytucje oceniające bezpieczeństwo leków.

Problem decyzyjny

Populacja Populację docelową analiz zdefiniowano zgodnie z rejestracją leku Onbrez Breezhaler® i odpowiednio do wskazania we wniosku o refundację, jako dorosłych pacjentów z POChP, wymagających leczenia podtrzymującego. POChP jest chorobą przewlekłą i postępującą, stanowiącą poważny problem zdrowotny w Polsce – cierpi na nią ok. 10% populacji osób po 40 roku życia. Rocznie z przyczyn

związanych z POChP umiera w Polsce ok. 17 tys. osób, a w kolejnych latach oczekuje się wzrostu chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem. Objawami POChP są: przewlekły kaszel, odkształcanie płwociny oraz duszność, nasilająca się wraz z postępowaniem choroby. W stabilnej POChP leczenie ma na celu głównie łagodzenie objawów, poprawę drożności oskrzeli i ograniczanie ubytku FEV₁.

Interwencja i rekomendacje względem interwencji
Ocenianą interwencją jest indakaterol podawany w dawce 150 µg lub 300 µg raz dziennie, drogą wziewną, z inhalatora Breezhaler. Oceniany lek stosowany jest w Unii Europejskiej już od 4 lat (rejestracja w 2009 roku). Przeprowadzony przegląd rekomendacji klinicznych wykazał, że stosowanie indakaterolu u pacjentów z POChP zalecają m. in. *Polskie Towarzystwo Chorób Płuc* (2012) oraz *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2013).

Finansowanie Onbrez Breezhaler® jest finansowany ze środków publicznych w 22 krajach Unii Europejskiej, w tym w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*. Finansowanie indakaterolu w leczeniu POChP rekomendowano pozytywnie w takich krajach, jak: Francja (HAS 2010), Szkocja (SMC 2010), Australia (PBAC 2011), Nowa Zelandia (PTAC 2012) i Kanada (CADTH 2012). Jedynymi zidentyfikowanymi negatywnymi rekomendacjami refundacyjnymi były stanowiska AOTM. W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych szczegółowo przeanalizowano uzasadnienie rekomendacji AOTM z 2012 roku; analiza argumentów AOTM wykazała szereg niezgodności pomiędzy uzasadnieniem

rekomendacji a dowodami naukowymi.

Technologie opcjonalne (komparatory) Jako komparatory dla indakaterolu wybrano inne 2 inne leki wziewne z grupy LABA: formoterol i salmeterol. Leki te należą do aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w POChP, są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce, należą do tej samej co indakaterol grupy farmakoterapeutycznej i nie mogą być stosowane w skojarzeniu z indakaterolem – tym samym, wśród licznych leków stosowanych w POChP, stanowią najlepsze komparatory. Leki z grupy LABA 2 razy dziennie zostały wskazane jako właściwy aktywny komparator również w protokole przeglądu *Cochrane Collaboration* (Geake 2012).

Badania i punkty końcowe Zgodnie z Wytycznymi AOTM przyjęto, że analiza kliniczna będzie oparta na badaniach z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności – RCT III fazy z grupami równoległymi. Wybrane punkty końcowe obejmują zarówno obiektywne wskaźniki funkcji płuc (parametry spirometryczne), jak i wyniki szczególnie istotne dla pacjenta (kontrola objawów, jakość życia) oraz wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane.

Wyniki: indakaterol raz dziennie versus formoterol dwa razy dziennie

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania z grupami równoległymi (INVOLVE – Dahl 2010, INHANCE – Barnes 2010) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania indakaterolu z formoterolem. Okres leczenia wynosił 2 tygodnie (INHANCE – Barnes 2010) oraz 52 tygodnie (INVOLVE – Dahl 2010).

Analiza statystyczna wykazała znamienność statystyczną wyników (na korzyść ocenianej interwencji) w różnicach średnich końcowych oraz różnicach średnich zmian wartości *trough*¹ FEV₁ pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND 300 vs FOR) dla 12 i 52 tygodniowego okresu obserwacji. Różnice w stopniu nasilenia duszności mierzonej wskaźnikiem TDI pomiędzy interwencjami są znamienne statystycznie (na korzyść ocenianej

interwencji) po krótszym, 12-tygodniowym okresie leczenia.

Ponadto, przeprowadzona analiza statystyczna dla punktów końcowych dotyczących oceny aspektów choroby według pacjenta, wykazała znamienne statystycznie różnice średnich zmian (w średniej liczbie wziewów salbutamolu na dobę, w porannej/wieczornej wartości PEF oraz w odsetku dni bez użycia salbutamolu) na korzyść ocenianej interwencji.

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzonej kwestionariuszem SGRQ

¹ *Through* FEV₁ jest oznaczane w okresie najslabszego działania leku, czyli przed przyjęciem kolejnej dawki leku

² Materiały dostarczone przez Firmę Zlecającą

(St George's Respiratory Questionnaire).

Porównywane interwencje (IND vs FOR) cechują się podobnymi profilami bezpieczeństwa. Zarówno dla 2 tygodniowego jak i 52 tygodniowego okresu leczenia nie wykazano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonu, poważnych działań niepożądanych, pozostałych działań niepożądanych, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania. Dodatkowo, częstość wystąpienia nowotworów czy tachykardii była niska i porównywalna w obu

analizowanych grupach terapeutycznych (wyniki nieznamienne statystycznie). Znamienne statystycznie różnice odnotowano dla działań niepożądanych jak: pogorszenie POChP (na korzyść ocenianej interwencji) oraz kaszlu po inhalacji (na niekorzyść ocenianej interwencji). Pogorszenie POChP występowało znamienne statystycznie częściej w grupie terapii porównywanych (FOR) względem IND i prowadziło do przerwania terapii.

Wyniki: indakaterol raz dziennie versus salmeterol dwa razy dziennie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wielośrodkowe badania kliniczne, (*INSIST*, *INLIGHT 2*) z randomizacją (podtyp *IIA*), spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej analizy. Oba badania kliniczne oceniały skuteczność kliniczną indakaterolu w porównaniu z salmeterolem w leczeniu pacjentów z POChP. Okresy leczenia wyniosły odpowiednio 12 i 26 tygodni.

W obu analizowanych próbach klinicznych zaobserwowano znamienne większą poprawę czynności płuc mierzonej za pomocą parametrów *trough* FEV₁ (12 i 26 tyg., *INLIGHT 2*) oraz wartości pola pod krzywą AUC (w różnych przedziałach czasowych) dla FEV₁ (12 tyg., *INSIST*, populacje *per protocol* i *full analysis set*) wśród pacjentów leczonych indakaterolem.

W badaniu *INLIGHT 2* wykazano także większą skuteczność indakaterolu 5 min po podaniu leku dnia 1 i w innych punktach czasowych. Oprócz tego stwierdzono znamienne większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów (mierzonej kwestionariuszem SGRQ) w grupie IND w porównaniu z SAL po 12 tygodniach leczenia.

Klinicznie istotną poprawę kontroli stopnia nasilenia duszności, mierzonej wskaźnikiem TDI odnotowano wśród znamienne większego odsetka pacjentów

przyjmujących indakaterol w badaniu *INSIST*. Ponadto, znamienne większą zmianę w średniej wartości wskaźnika TDI względem wartości wyjściowej osiągnięto w grupie IND w porównaniu do grupy SAL. Natomiast w próbie klinicznej *INLIGHT 2* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dotyczących tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Znamienne statystycznie różnice dla punktów końcowych dotyczących związanych z wartością parametru PEF odnotowano w zmianie porannej i wieczornej wartości PEF w badaniu *INLIGHT 2* (na korzyść ocenianej interwencji).

Wyniki badań *INSIST* i *INLIGHT 2* wskazują na podobny profil bezpieczeństwa stosowania indakaterolu i salmeterolu. Wyjątkiem są epizody kaszlu po podaniu leku, które występowały znacznie częściej w grupie IND, jednakże miały one charakter łagodny i szybko przemijający. Oprócz tego znamienne różnicę (na korzyść SAL) odnotowano dla punktu końcowego bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych. Jednak na podstawie górnej granicy przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej tego wyniku.

Wyniki: indakaterol raz dziennie vs LABA (FOR lub SAL) 2 razy dziennie

W analizie głównej przeprowadzono odrębne porównania: IND vs FOR i IND vs SAL. W ramach wyszukiwania opublikowanych badań wtórnych odnaleziono przegląd systematyczny *Rodrigo 2012*, w którym przeprowadzono meta-analizy dla porównania: IND OD vs LABA 2 razy dziennie (LABA TD), co pozwoliło na zwiększenie mocy statystycznej i wyprowadzenie bardziej ogólnych wniosków w zakresie porównania indakaterolu z innymi LABA ogółem. Wyniki przeglądu *Rodrigo 2012* stanowią więc istotne uzupełnienie analizy własnej.

Do metaanaliz włączono badania trwające

≥4 tygodni: INSIST, INLIGHT 2 i INVOLVE. Wyniki metaanaliz wykazały, że IND OD jest statystycznie istotnie skuteczniejszy od LABA TD w zakresie parametrów spirometrycznych, kontroli objawów (zmiana częstotliwości stosowania leków ratunkowych i TDI) oraz jakości życia. Zarówno poprawa kontroli duszności (TDI), jak i poprawa jakości życia (SGRQ) spełniły kryteria istotności klinicznej różnicy. Częstość rezygnacji z leczenia i zdarzeń niepożądanych u leczonych indakaterolem były zbliżone do porównywanych LABA.

Wyniki: opublikowane przeglądy systematyczne

Odnaleziono 4 opublikowane przeglądy systematyczne, porównujących efektywność leczenia indakaterolem 150 lub 300 µg do formoterolu lub salmeterolu stosowanych 2 razy dziennie, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP: *Chung 2013*, *Jiang 2013*, *McKeage 2012* i *Rodrigo 2012*. Poza przeglądem *Chung 2013*, w którym wykryto błędy w metaanalizie i którego populacja obejmowała pacjentów azjatyckich, pozostałe przeglądy cechowały się wysoką wiarygodnością. Do przeglądu badań wtórnych włączono dodatkowo 2 inne metaanalizy: *Decramer 2013* i *Jones 2011* - analizujące najważniejsze punkty końcowe skuteczności klinicznej w odniesieniu do wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie, uznano je więc za istotne uzupełnienie danych z pozostałych przeglądów. Wspomniane prace opierają się na bezpośredniej metaanalizie danych indywidualnych pacjentów, stanowiącej „złoty standard” metaanalizy wg *Cochrane Handbook*,

dostarczają więc oszacowań wysokiej jakości.

Wnioski z opublikowanych przeglądów są zbieżne z wynikami analizy własnej i na ogół (w zależności od definicji punktu końcowego i okresu obserwacji) wskazują na przewagę indakaterolu nad innymi LABA w zakresie funkcji płuc (parametry spirometryczne), kontroli objawów POChP (ograniczenie duszności i zmniejszenie zapotrzebowania na leki ratunkowe) i jakości życia pacjentów, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki przeglądu *Rodrigo 2012*, w którym przeprowadzono metaanalizy dla porównania: IND OD vs LABA 2 TD (łącznie metaanaliza badań, w których grupę kontrolną stanowiły LABA) opisano odrębnie powyżej.

Ponadto w metaanalizach *Decramer 2013* i *Jones 2011* wykazano, że poprawa uzyskiwana w leczeniu IND w zakresie odczuwanej duszności (TDI) i jakości życia (SGRQ) spełnia kryteria klinicznej istotności różnicy.

Wyniki: analiza efektywności praktycznej

Onbrez Breezhaler, ze względu na 24-godzinny czas działania, podawany jest 1 raz dziennie (salmeterol i formoterol wymagają dwukrotnego przyjmowania w ciągu doby), ponadto lek dostępny jest w łatwym do stosowania i zapewniającym prawidłową depozycję płucną inhalatorze Breezhaler. W badaniu wtórnym wysokiej jakości (przegląd systematyczny *Lavorini 2008*) wykazano, że nieprawidłowe stosowanie

inhalatora jest częstym problemem w leczeniu POChP i astmy, który może dotyczyć nawet ponad 90% pacjentów. W związku z tym w analizie skuteczności praktycznej przedstawiono dowody naukowe dotyczące aspektów mających istotne znaczenie dla skuteczności wnioskowanego leku w rzeczywistej praktyce klinicznej: wpływ schematu dawkowania na stosowanie się pacjenta do zaleceń (*adherence*) oraz

parametry opisujące prawidłowość inhalacji.

W badaniu obserwacyjnym *Toy 2009*, obejmującym dużą populację pacjentów z POChP (N=55 076) wykazano silny, istotny statystycznie związek pomiędzy schematem dawkowania a stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń dawkowania (*adherence*). W największym stopniu do zaleceń stosowali się pacjenci stosujący lek dawkowany 1 raz dziennie a istotnie gorzej pacjenci przyjmujący leki wymagające dawkowania 2, 3 i 4 razy dziennie. Wyższy poziom *adherence* związany był ze zmniejszeniem zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej i prognozowanym ograniczeniem kosztów leczenia POChP.

Prospektywnie rejestrowana w badaniach III fazy częstość skarg pacjentów dotyczących działania inhalatora Breezhaler® (*Pavkov 2010*) była bardzo niska (<0,03%; 21 skarg na 90 000 używanych

inhalatorów).

Z wyników innych badań przedstawionych w publikacjach *Pavkov 2008* i *Pavkov 2010* wynika, że niskooporowy inhalator Breezhaler® w szerokiej populacji pacjentów z POChP (od łagodnej do bardzo ciężkiej postaci choroby) umożliwia dostarczenie stabilnej dawki i frakcji cząstek drobnych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i przepływu wydechowego. Opisane testy dowiodły wytrzymałości urządzenia oraz stabilności dostarczanych dawek indakaterolu w populacji pacjentów z POChP, ponadto w publikacji *Pavkov 2010* wskazuje się na dostarczanie przez urządzenie informacji zwrotnej, pozwalającej ocenić prawidłowość inhalacji (dźwięk, smak, możliwość oceny wzrokowej), jako na istotną, charakterystyczną cechę inhalatora Breezhaler®, ułatwiającą prawidłowe wykonywanie inhalacji.

Wyniki: dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa opierająca się na danych pochodzących z raportów PSUR (raportów spontanicznych) obejmujących łącznie ponad trzyletni okres obserwacji, jak również z danych z badań klinicznych potwierdziła, że indakaterol jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym a częstość występowania działań niepożądanych jest niska.

Wybór i zakres działań niepożądanych uwzględnionych w analizie został dokonany zgodnie z zaleceniami AOTM.

Randomizowane badania kliniczne porównujące indakaterol z placebo w krótkim (26 tyg.) i długim (56 tyg. tyg) okresie obserwacji, dowodzą, iż indakaterol wykazywał podobny profil bezpieczeństwa do placebo. Zarówno w grupie indakaterolu jak i placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w krótkim okresie obserwacji było pogorszenie POChP oraz ból głowy. Natomiast po 52 tyg. obserwacji zaliczono pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli. Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji: badania wtórne. W publikacji *Worth 2010* przedstawiającej analizę danych łączonych, pochodzących z sześciomiesięcznego okresu obserwacji 4 635 pacjentów, którzy uczestniczyli w 3 randomizowanych badaniach klinicznych nie

stwierdzono wzrostu ryzyka śmierci w porównaniu zarówno do placebo, jak i do pozostałych aktywnych komparatorów.

Badanie wtórne *Donohue 2011*, które przedstawiało analizę danych łączonych (*pooled analysis*) z 11 badań klinicznych porównujących indakaterol z placebo, również potwierdziło, iż indakaterol posiada dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, który jest odpowiedni w leczeniu pacjentów z POChP.

[Redacted text block]



Profil bezpieczeństwa indakaterolu zaprezentowany w raporcie PSUR był zbliżony z działaniami niepożądanymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

WNIOSKI

Bezpośrednie porównanie indakaterolu (raz dziennie) z aktywnymi komparatorami (LABA 2 razy dziennie) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych indakaterol jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z formoterolem i salmeterolem. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych indakaterolem odnotowano większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszem SGRQ, lepszą kontrolę duszności, mierzonej wartością wskaźnika TDI, czy oceny aspektów choroby według pacjenta, mierzonej zużyciem leków doraźnych (salbutamol), w porównaniu z aktywnymi komparatorami (SAL, FOR).

Natomiast, w relacji do placebo, indakaterol jako jedyny LABA wykazuje znamienne klinicznie korzyści:

poprawa FEV₁ powyżej 120 ml, poprawa kontroli duszności o ponad 1 punkt w skali TDI, obniżenie punktacji SGRQ o co najmniej 4 punkty, co oznacza klinicznie znamienne wpływy terapii indakaterolem na trzy zasadnicze obszary oceny jej skuteczności: wpływ na czynność płuc (FEV₁), kontrolę duszności (TDI) i zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów z POChP (SGRQ). Świadczy to o wyjątkowej pozycji indakaterolu, jako jedynego obecnie dostępnego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela, którego stosowanie zapewnia znamienne klinicznie wpływy względem wszystkich ww. punktów końcowych.

Wyniki całościowej oceny efektywności klinicznej indakaterolu OD, na podstawie badań pierwotnych i wtórnych, zestawiono w tabeli.

Tabela 1. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa indakaterolu OD

Domeny oceny efektywności klinicznej	Indakaterol (OD) versus:			
	Placebo	LABA (TD)‡	Salmeterol (TD)†	Formoterol (TD)†
Poprawa w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	+ [¥]	+	+	+
Redukcja wskaźnika nasilenia duszności TDI	+ [¥]	+	+ [^]	+ [^]
Poprawa jakości życia zależnej od zdrowia mierzonej kwestionariuszem SGRQ	+ [¥]	+	+ [^]	=
Redukcja zaostrzeń POChP	+ [£]	=	=	=
Bezpieczeństwo i tolerancja	= [§]	=	=	=

+ - przewaga indakaterolu; = - brak różnic (istotnych klinicznie); † - na podstawie własnego przeglądu systematycznego (analiza główna); ‡ - na podst. przeglądu systematycznego z metaanalizą *Rodriguez 2012*; ¥ - na podst. metaanaliz *Decramer 2013* i *Jones 2011*; £ - RCT *INVOLVE*; § - na podst. przeglądu systematycznego *Chung 2013*; ^ - w 12 tyg. obserwacji

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa dla 12 jak i 26 tygodni wykazała, iż indakaterol w porównaniu do aktywnych komparatorów,

z wyjątkiem większej częstości nieistotnego klinicznie objawu w postaci kaszlu poinhalacyjnego. Natomiast w przypadku parametru „pogorszenie POChP”, indakaterol wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem grupy FOR, w której dochodziło do znamienne częstszych przerw terapii z powodu tego działania niepożądanego. Należy także nadmienić, iż indakaterol podawany jest raz dziennie w jednej inhalacji, natomiast w przypadku salmeterolu wymagane są nawet cztery inhalacje (w ciężkim stadium POChP). Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii.

Breezhaler® należy do inhalatorów proszkowych niskooporowych i może być stosowany w każdym stadium zaawansowania POChP. W związku z potwierdzonymi w badaniach problemami pacjentów ze stosowaniem innych inhalatorów, pozytywnym związkiem mniejszej liczby wymaganych dawek dziennych ze stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń (*adherence*) oraz wykazanymi korzystnymi parametrami inhalatora Breezhaler®, uzasadniony jest wniosek, że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna indakaterolu, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wysoką efektywność leku Onbrez Breezhaler® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia indakaterolem skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc, kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi

bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż indakaterol jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występowania działań niepożądanych jest niska. Wyniki te zostały potwierdzone w licznych próbach klinicznych. W półrocznych okresach czasu, które obejmują raporty PSUR 1, PSUR 2, PSUR 3 oraz PSUR 4 w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Novartis uczestniczyło odpowiednio: 4804 pacjentów (13 282 pacjento-lat terapii) 3142 pacjentów (43 488 pacjento-lat terapii) 5555 pacjentów (96 836 pacjento-lat) oraz 8664 pacjentów (143 388 pacjento-lat). W ostatnim rocznym raporcie PSUR 5 11 225 osoby otrzymały analizowany preparat w trakcie przeprowadzanych badań klinicznych (4 257 pacjento-lat). Łączny okres rejestracyjnej obserwacji profilu bezpieczeństwa leku wynosi 3 lata (156 tygodni).

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Onbrez Breezhaler® umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane preparaty LABA we wskazaniu POChP w zakresie wielu parametrów oceniających skuteczność leków, oraz jedynej o znamiennej klinicznie przewadze względem placebo w zakresie parametrów oddechowych (FEV₁), kontroli duszności (TDI) oraz jakości życia. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż według WHO POChP stanowi czwartą przyczynę zgonów na świecie, a jeżeli trend wzrostowy utrzyma się, w roku 2020 będzie trzecią przyczyną zgonów.

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego jest sformułowanie pytania klinicznego na potrzeby analizy efektywności klinicznej dla leku Onbrez Breezhaler® (indakaterol), zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych. Sformułowanie PICO(S) pozwoli na przeprowadzenie adekwatnej oceny względnej efektywności klinicznej przedmiotowego produktu leczniczego, zgodną z obowiązującymi regulacjami prawnymi i polskimi Wytycznymi HTA. Analiza opiera się na przeglądzie najważniejszych rekomendacji klinicznych, rekomendacji dotyczących refundacji ze środków publicznych oraz analizie produktów leczniczych finansowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Podano również podstawowe dane dotyczące problemu zdrowotnego oraz informacje na temat finansowania indakaterolu w innych krajach Unii Europejskiej.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

4.1. Problem zdrowotny (populacja)

Indakaterol (produkt leczniczy Onbrez Breezhaler®) jest wskazany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [2].

Definicja

Według definicji podanej w *Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc* POChP jest przewlekłą chorobą cechującą się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nieprawidłową reakcją zapalną płuc. W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [6].

Kod ICD 10: J44.8 Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc [6]

Epidemiologia

Zapadalność

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na POChP. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS) wskaźniki zapadalności, oparte na kryteriach spirometrycznych, nie są dostępne dla większości krajów europejskich. Badanie przeprowadzone w Norwegii wykazało, w populacji osób w wieku 18-74 lat, zapadalność rzędu 1% rocznie, 10-krotnie wyższą u palących niż u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [7].

Rozpowszechnienie

Europejskie wskaźniki zapadalności, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne

kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wynosi ok. 10% i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. Według danych podanych dla Polski, na podstawie badania przeprowadzonego w Małopolsce, rozpowszechnienie POChP wśród kobiet wynosi 10,3% (w tym 3% w stadiach zaawansowania GOLD III-IV) a wśród mężczyzn – 7,8% (w tym 0,8% w stadiach GOLD III-IV) [7].

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, w Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (kategoria spirometryczna ≥ 2 wg GOLD), co stanowi ok. 10% populacji po 40 roku życia (POChP potwierdzone spirometrycznie: 8,9%) [3, 4, 6]. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety [3]. Nie wszyscy chorzy zdają sobie sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i składane na karb naturalnego procesu starzenia się organizmu [4, 5]. Brak jest badań epidemiologicznych, które pozwalają na precyzyjne określenie liczby chorych, pomimo tego, iż prowadzone są programy zdrowotne mające na celu uświadomienie społeczeństwu konieczności kontrolowania stanu zdrowia. Szacuje się, że w Polsce większość (ok. 80%) chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, często nierozpoznanej [6].

Badania pokazują wyraźny wzrost chorobowości z wiekiem – u osób w wieku >70 lat rozpowszechnienie POChP w europejskiej populacji szacuje się na ok. 20% wśród mężczyzn i na 15% wśród kobiet [7].

Umieralność

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 tys. mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany wg wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Wg danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu ok. 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [7].

Rocznie w Polsce z powodu POChP umiera ok. 17 tys. osób, przy czym w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [6]. Prognozuje się wzrost chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [3].

Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną wystąpienia POChP (ok. 90% przypadków) jest palenie tytoniu. Jednakże mając na względzie to, iż jedynie 15% palaczy tytoniu zapada na tę chorobę można podejrzewać udział dodatkowych czynników genetycznych (np. defekt genetyczny polegający na upośledzeniu wytwarzania przez wątrobę α_1 -antytrypsyny, głównego enzymu antyproteolitycznego) [3]. Opisany został także związek POChP z zanieczyszczeniami powietrza takimi jak pyły i gazy pochodzenia przemysłowego gdzie największy udział mają produkty spalania paliw (dwutlenek siarki, tlenek azotu, ozon i pył zawieszony). Wśród czynników ryzyka wymienia się także niską masę urodzeniową i nawracające infekcje oskrzelowo-płucne wirusowe i bakteryjne [6].

W POChP dochodzi do uszkodzenia płuc skutkującego zwiększeniem oporu (obturacyj) w małych oskrzelach i oskrzelikach oraz ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Uszkodzenia mogą być wynikiem [3, 6]:

- Przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T typu CD8+, a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby) i eozynofiliów (zwłaszcza w zaostrzeniach, u niektórych chorych);
- Zaburzeń procesów proteolitycznych – zachwianie równowagi pomiędzy aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym;
- Stresu oksydacyjnego.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Wśród objawów charakterystycznych dla POChP można wymienić:

- Przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- Przewlekłe odksztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- Dusznosc, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępowaniem choroby (stopień duszności określić można za pomocą zmodyfikowanej skali duszności wg *Medical Research Council* – mMRC, przedstawionej w tabeli poniżej) [3].

Tabela 2.

Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (*British Medical Research Council*) [6]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

Objawy przedmiotowe można zazwyczaj stwierdzić w bardziej zaawansowanych stadiach choroby i obejmują one:

- Wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- Zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- Wypuk nadmiernie jawny;
- Ściszony szmer pęcherzykowy;
- Wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego (niekiedy świsty, furczenia) [3].

Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby [6].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne, umożliwiające również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Według aktualnych zaleceń PTChP (2012) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta [6], natomiast wg międzynarodowych zaleceń GOLD (2013) potwierdzeniem rozpoznania POChP pozostaje wartość $FEV_1/FVC < 0,70$ [8].

POChP często mylona jest z astmą, jednakże na astmę wskazuje charakterystyczny wywiad chorobowy oraz odwracalność skurczu oskrzeli wykazana w testach czynnościowych płuc [9].

Ocena zaawansowania choroby

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości FEV_1 wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość FEV_1 określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu) [6]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV_1 (zgodnie z zaleceniami GOLD 2013) [8].

Tabela 3.
Stopnie zaawansowania choroby [8]

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
GOLD 1 – postać łagodna	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
GOLD 2 – postać umiarkowana	$FEV_1/FVC < 0,7$ $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej
GOLD 3 – postać ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

W wytycznych GOLD (2013) zaleca się ponadto ocenę objawów przy pomocy „Testu oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” (COPD Assessment Test - CAT), pozwalającego na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [8]. Ocenie podlegają: kaszel, odksztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a ≥10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [6].

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako nagłe pogorszenie stanu klinicznego chorego, najczęściej objawiające się nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odksztuszonej płwociny [6,8]. Wg definicji przytoczonej w zaleceniach PTChP opisane zmiany powinny trwać co najmniej 24 godziny i prowadzić do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Częste zaostrzenia POChP przyczyniają się do spadku wartości FEV₁, związane są z pogorszeniem jakości życia chorych i zwiększoną umieralnością oraz – co za tym idzie – zwiększonymi kosztami leczenia [6]. Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) oraz w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej (zaostrzenie łagodne – wymagające głównie zwiększenia dawek krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela; umiarkowane – leczone ambulatoryjnie systemowymi glikokortykosteroidami lub antybiotykami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) [6].

Od 2011 roku GOLD zaleca stosowanie kompleksowej klasyfikacji zaawansowania POChP, uwzględniającej 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D) – w tabeli poniżej zilustrowano proponowany podział wg dokumentu z 2013 r. [8].

Tabela 4.
Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (wg GOLD 2013) [8]

Ryzyko Stopień obturacji wg GOLD	4	C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 lub GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli) • i/lub ≥2 zaostrzenia/rok • oraz mMRC 0-1 lub CAT <10 	D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 lub GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli) • i/lub ≥2 zaostrzenia/rok • oraz mMRC ≥2 lub CAT ≥10 	≥2	Ryzyko Zaostrzenia w wywiadzie
	3				
	2	A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 lub GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli) • i/lub 0-1 zaostrzenia/rok • oraz mMRC 0-1 lub CAT <10 	B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 lub GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli) • i/lub 0-1 zaostrzenia/rok • oraz mMRC ≥2 lub CAT ≥10 	1	
	1			0	
		mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10		
		Objawy (mMRC lub CAT)			

Rokowanie

POChP jest chorobą postępującą. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej ($FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy FEV_1 równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy $FEV_1 < 0,75$ l). Rokowanie pogarszają współistniejące choroby serca, niska masa ciała, spoczynkowa tachykardia, hiperkapnia oraz hipoksemia. Natomiast u pacjentów z ostrymi zaostrzeniami, wymagającymi hospitalizacji dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: zaawansowany wiek chorych, wyższe wartości Pa_{CO_2} oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy rzucili palenie tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [9].

4.2. Istniejąca praktyka kliniczna

Leczenie farmakologiczne w stabilnej postaci POChP ma na celu poprawę jakości życia i spowolnienie postępu choroby, poprzez:

- łagodzenie objawów,
- poprawę drożności oskrzeli,
- zmniejszanie liczby i ciężkości zaostrzeń,
- ograniczanie ubytku FEV_1 [6].

Stosowane są następujące grupy leków wpływających na kliniczne aspekty POChP:

- leki rozszerzające oskrzela,
- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne,
- inhibitory fosfodiestrazy 4 [6].

Wspierająco mogą być ponadto stosowane antyoksydanty i mukolityki [6].

Leki rozszerzające oskrzela

Grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP:

- Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych (β_2 -agoniści) – ich mechanizm działania polega na pobudzaniu receptorów adrenergicznych typu β_2 . W rezultacie leki te powodują rozkurczanie się mięśni gładkich oskrzeli, zapobiegają także ich skurczowi. Odmienne do cholinolityków działających głównie na toniczne, stałe napięcie mięśni gładkich, β_2 -agoniści usuwają doraźny, reaktywny skurcz mięśni gładkich lub mu zapobiegają. Leki te dzielą się na dwie grupy:
 - krótkodziałające – SABA: fenoterol, salbutamol;
 - długodziałające – LABA:
 - długie działanie o szybkim początku: formoterol,
 - długie działanie o opóźnionym początku: salmeterol,
 - ultra długie działanie: indakaterol – lek stanowiący przedmiot oceny w niniejszej analizie [6];

- Leki cholinolityczne – leki antycholinergiczne zmniejszające napięcie mięśni gładkich oskrzeli, inhibitory receptorów muskarynowych (M_1 , M_2 , M_3). Ze względu na czas działania leki te dzieli się na:
 - działające krótko i szybko (≥ 6 -8 godzin) - SAMA: bromek ipratropium;
 - długodziałające (> 24 godzin) – LAMA: bromek tiotropium [6].
- Teofilina – lek z grupy metyloksantyn, którego mechanizm działania nie został dobrze poznany [6].

Droga podania

Leki z grupy cholinolityków i β_2 -agonistów podawane są w inhalacji, najczęściej z inhalatorów ciśnieniowych (MDI) lub proszkowych (DPI). Do MDI można stosować przystawki ułatwiające inhalację (tzw. spejsery). Leki krótkodziałające mogą być również przyjmowane z nebulizatorów pneumatycznych. Dla powodzenia leczenia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela istotne jest opanowanie właściwej techniki inhalacji [6].

Teofilina podawana jest drogą doustną (lek dostępny w postaci tabletek lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) [6].

Łączenie leków rozszerzających oskrzela

Łączyć można leki o odmiennych mechanizmach działania, co umożliwi uzyskiwanie lepszego efektu klinicznego a także unikanie działań niepożądanych, poprzez stosowanie niższych dawek leków, niż w monoterapii [6].

Glikokortykosteroidy wziewne

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę czynników zapalnych w patogenezie POChP. Leki te, o działaniu przeciwzapalnym, modyfikują regulację β_2 receptorów oraz zmniejszają wytwarzanie leukotrienów i cytokin [9]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [6].

Wziewne GKS mogą być stosowane w skojarzeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [6].

Inhibitory fosfodiesterazy 4

Działanie inhibitorów fosfodiesterazy 4 polega na zmniejszaniu rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych: neutrofilii, limfocytów CD8+, makrofagów i eozynofili. W POChP stosowany jest inhibitor II generacji – roflumilast. Lek dodawany jest do LABA i LAMA [6].

Polskie wytyczne

Najbardziej aktualne polskie zalecenia postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc pochodzą zostały opublikowane przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc w 2012 roku - „Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)” [6].

W dokumencie tym w profilaktyce pierwotnej jak i na każdym etapie rozwoju choroby zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu. Jest to postępowanie o udowodnionej skuteczności zapobiegania postępowi choroby oraz wydłużająca życie chorych. Lekarz powinien udzielić pacjentowi porady antynikotynowej. Najczęściej stosowanym działaniem antynikotynowym jest metoda minimalnej interwencji (2% - 5% pacjentów trwale porzuca palenie). Można też stosować różne środki farmakologiczne: plastry, tabletki zawierające nikotynę lub bupropion czy wareniklinę. Oprócz zaprzestania palenia tytoniu w profilaktyce POChP zaleca się ograniczenie szkodliwych wpływów środowiska (zanieczyszczenia powietrza) szczepienie przeciwko grypie oraz *Streptococcus pneumoniae* [6].

Leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁. Rozpoczynając leczenie należy uwzględniać nasilenie duszności i innych objawów choroby, liczbę zaostrzeń w wywiadzie oraz wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela oraz stopniem choroby wg 4 opisanych uprzednio kategorii GOLD (A-D) [6].

Zalecenia PTChP odnośnie farmakoterapii w stabilnej POChP są następujące:

- ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego;
- nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego;
- ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia;
- lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki;
- wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i β_2 -agoniści;
- w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD [6].

Zalecenia PTChP dla początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (kolejność alfabetyczna).

Tabela 5.

Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg. zaleceń PTChP (2012) [6]

Kat. POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)
------------	--------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

Kat. POChP		Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)
A	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	<ul style="list-style-type: none"> • SABA doraźnie • SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA • SABA + SAMA 	teofilina
B		<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA • SAMA • SABA + SAMA • teofilina
C		<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + LAMA • LAMA + wziewny GKS 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitor fosfodiesterazy 4 • SABA • SAMA • SABA+SAMA • teofilina
D		<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LAMA + wziewny GKS • LABA + wziewny GKS + LAMA • LABA + wziewny GKS + inhibitor fosfodiesterazy 4 • LABA + LAMA • LAMA + inhibitor fosfodiesterazy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • karbocysteina • SABA • SAMA • SABA + SAMA • teofilina

Zalecenia sformułowano odnośnie stosowania i łączenia poszczególnych grup leków, natomiast w obrębie grup (np. LABA, LAMA) nie wskazywano leków pierwszego i kolejnego wyboru. Niemniej w odniesieniu do indakaterolu w zaleceniach odnotowano, że jest to lek działający „jak LABA”, jednak ze względu na specyficzną budowę jego cząsteczki efekt w postaci rozszerzenia oskrzeli po jednorazowym podaniu trwa ponad 24 godziny. Przytoczono również wyniki badań, wskazujące na przewagę skuteczności indakaterolu nad pozostałymi LABA: formoterolem (zwiększenie FEV₁, zmniejszenie duszności i zużycia leków doraźnych, zmniejszenie częstości zaostrzeń) i salmeterolem (poprawa FEV₁ i jakości życia chorych) [6].

Stosowanie leków z grupy LABA w monoterapii zalecane jest w grupach A (jako drugi wybór) i B (pierwszy i drugi wybór), natomiast w grupach C i D zalecane jest łączenie LABA z wziewnym GKS (pierwszy wybór) lub LAMA (drugi wybór) a u pacjentów w grupie D również w terapii trójlekowej (LABA + wziewny GKS + LAMA albo LABA + wziewny GKS + inhibitor fosfodiesterazy 4) [6].

Szczegółowo zestawienie stosowanych leków z grupy LABA wymienionych w wytycznych PTChP (2012), z uwzględnieniem drogi podania, rodzaju inhalatora oraz dawkowania, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Leki z grupy LABA stosowane w POChP wg PTChP 2012 [6]

Substancja czynna	Czas działania	MDI ($\mu\text{g}/\text{dawkę}$)	DPI ($\mu\text{g}/\text{dawkę}$)	Roztwór do nebulizacji (mg/ml)
Formoterol	Długi o szybkim początku	12,0	4,5 9,0 12,0	-
Salmeterol	Długi o opóźnionym początku	25	50	-
Indakaterol	Ultra długi	-	150 300	-

Cytowane wytyczne oparto na przeglądzie dowodów naukowych³ najwyższej jakości (RCT kategorii A lub B), przeglądach *Cochrane* *Cochrane Collaboration* i metaanalizach badań wysokiej jakości [6].

Zagraniczne wytyczne

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 [8]

Wytyczne GOLD są najważniejszymi i najczęściej cytowanymi światowymi wytycznymi postępowania w POChP.

Kluczowe uwagi GOLD w zakresie wyboru terapii są następujące:

- W przypadku pacjentów palących bardzo ważne jest zaprzestanie palenia. Długoterminowe wskaźniki abstynencji poprawia stosowanie farmakoterapii i substytucji nikotyny.
- Właściwe leczenie farmakologiczne może ograniczyć objawy POChP, częstość i ciężkość zaostrzeń oraz poprawić ogólny stan zdrowia i tolerancję wysiłku.
- W przypadku żadnego z obecnie dostępnych leków stosowanych w POChP nie wykazano w sposób rozstrzygający skuteczności w modyfikacji długofalowego pogorszenia funkcji płuc.
- Leczenie farmakologiczne w każdym przypadku powinno być dostosowane indywidualnie, w zależności ciężkości objawów, ryzyka zaostrzeń, dostępności leków i odpowiedzi pacjenta.
- Każdemu pacjentowi należy zaoferować szczepienia przeciwko grypie i zakażeniom pneumokokowym; szczepienia wydają się bardziej efektywne u chorych w podeszłym wieku, cięższą POChP lub ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi.
- Każdemu pacjentowi dostającemu zadyszki idąc we własnym tempie, w płaskim terenie należy zaoferować rehabilitację oddechową – co może zmniejszyć objawy, poprawić jakość życia oraz stopień fizycznego i emocjonalnego udziału w codziennej aktywności życiowej [8].

³ Wyszukiwanie aktualne na 01.03.2012

Cele terapii tej stabilnej postaci choroby POChP sformułowano jako:

- Ograniczenie objawów: złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia.
- Redukcja ryzyka: prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności [8].

Wg GOLD farmakologiczne leczenie stabilnej POChP ma na celu ograniczenie objawów choroby, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia i tolerancji wysiłku. Do klas leków powszechnie stosowanych w leczeniu POChP zaliczono: β_2 -agonistów (krótko- i długodziałających), cholinolityki (krótko- i długodziałające), połączenia SABA z cholinolitykiem w jednym inhalatorze, metyloksantyny, wziewne GKS, połączenia LABA z GKS w jednym inhalatorze, doustne GKS oraz inhibitory fosfodiesterazy 4 [8].

Zalecenia GOLD 2013 dla początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferowanym wyborem.

Tabela 7.

Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg. zaleceń GOLD (2013) [8]

Kat. POChP	Rekomendowany pierwszy wybór (opcje)	Leczenie alternatywne	Inne możliwe terapie*
A	<ul style="list-style-type: none"> • SABA doraźnie • SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA • SABA + SAMA 	teofilina
B	<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA • SAMA • SABA + SAMA • teofilina
C	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + LAMA • LAMA + inhibitor fosfodiesterazy 4 • LABA + inhibitor fosfodiesterazy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA • SAMA • SABA+SAMA • teofilina
D	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS • LAMA • LABA + wziewny GKS + LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wziewny GKS + LAMA • LABA + wziewny GKS + inhibitor fosfodiesterazy 4 • LABA + LAMA • LAMA + inhibitor fosfodiesterazy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • karbocysteina • SABA • SAMA • SABA + SAMA • teofilina

* - Leki wymienione w tej kolumnie mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z opcjami wymienionymi jako „pierwszy wybór” lub „leczenie alternatywne”

W odniesieniu do stosowania leków rozszerzających oskrzela sformułowano rekomendację: „Leki rozszerzające oskrzela stosowane są doraźnie („na żądanie”) lub regularnie, w celu prewencji lub ograniczenia objawów” [Kategoria dowodów naukowych: A]. Szczegółowe uwagi dotyczące stosowania leków z tej grupy są następujące:

- Leki rozszerzające oskrzela odgrywają centralną rolę w kontrolowaniu objawów POChP.
- Preferowane jest leczenie wziewne.
- Wybór pomiędzy β_2 -agonistą, lekiem antycholinergicznym, teofiliną lub terapią złożoną zależy od dostępności leków oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w rozumieniu zmniejszenia nasilenia objawów i wystąpienia działań niepożądanych.
- Leki rozszerzające oskrzela stosowane są doraźnie („na żądanie”) lub regularnie, w celu prewencji lub ograniczenia objawów.
- Wziewne, długodziałające leki rozszerzające oskrzela są wygodne w stosowaniu i skuteczniejsze w kontroli objawów od leków krótkodziałających.
- Łączenie leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania może poprawiać skuteczność i zmniejszać ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do strategii zwiększania dawki pojedynczego leku [8].

W grupie stosowanych LABA (działające ≥ 12 godzin) wymieniono: formoterol, aformoterol, indakaterol, salmeterol i tulobuterol. Dowody naukowe dla poszczególnych leków z tej grupy podsumowano następująco:

- Stosowanie formoterolu i salmeterolu daje istotną poprawę w zakresie FEV₁, parametrów objętości płuc, duszności, jakości życia związanej ze zdrowiem i częstości zaostrzeń [Kategoria dowodów naukowych: A] ale nie ma wpływu na śmiertelność, ani na pogarszanie się czynności płuc.
- Stosowanie salmeterolu zmniejsza częstość hospitalizacji [Kategoria dowodów naukowych: B]
- Indakaterol jest β_2 -agonistą działającym przez 24 godziny. Efekt w postaci rozszerzenia oskrzeli jest istotnie silniejszy, niż w przypadku stosowania formoterolu i salmeterolu i porównywalny do efektu stosowania tiotropium [Kategoria dowodów naukowych: A]
- Stosowanie indakaterolu istotnie wpływa na występowanie duszności, ogólny stan zdrowia i częstość zaostrzeń [Kategoria dowodów naukowych: B].
- Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest zbliżony do placebo; w badaniach klinicznych u znacznej liczby pacjentów (24% vs 7%) występował kaszel po inhalacji [8].

Rekomendacje dotyczące stosowania leków rozszerzających oskrzela w stabilnej postaci POChP:

- Stosowanie β_2 -agonistów i leków antycholinergicznymi długodziałających jest preferowane względem krótkodziałających preparatów z tej grupy, ponadto wziewne

leki rozszerzające oskrzela są preferowane względem doustnych [Kategoria dowodów naukowych: A]

- Łączenie krótko- i długodziałających β_2 -agonistów i leków antycholinergicznym można rozważyć, jeżeli poprawa w zakresie objawów nie wystąpi przy zastosowaniu pojedynczych leków [Kategoria dowodów naukowych: B]
- Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo wziewne leki rozszerzające oskrzela są preferowane względem doustnych. [Kategoria dowodów naukowych: A]
- Ze względu na dane wskazujące na względnie niską skuteczność i zwiększenie częstości działań niepożądanych leczenie teofiliną nie jest zalecane, o ile inne długodziałające leki rozszerzające oskrzela nie są niedostępne lub zbyt drogie. [Kategoria dowodów naukowych: B]

Szczegółowo zestawienie stosowanych leków z grupy LABA wymienionych w wytycznych GOLD 2013, z uwzględnieniem drogi podania, rodzaju inhalatora oraz dawkowania, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Leki z grupy LABA stosowane w POChP wg GOLD 2013 [8]

Lek	Inhalacja [μg]	Roztwór do nebulizatora [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	Inna droga podania	Czas działania [godziny]
Formoterol	4,5-12 (MDI, DPI)	0,01	-	12
Aformoterol*	-	0,0075	-	12
Indakaterol	75-300** (DPI)	-	-	24
Salmeterol	25-50 (MDI, DPI)	-	-	12
Tulobuterol*	-	-	2 mg (system transdermalny)	24

* - brak rejestracji w UE; ** - 150-300 μg - dawki zarejestrowane do stosowania w UE; 75 μg - dawka zarejestrowana w USA

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu najlepszych dostępnych dowodów naukowych.

Wspólne wytyczne American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society i European Respiratory Society (2011) [10]

Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:

- U pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV_1 od 60 do 80% wartości należytnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela [Siła rekomendacji wg GRADE: słaba, dowody naukowe niskiej jakości].
- U pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i $\text{FEV}_1 < 60\%$ wartości należytnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela [Siła rekomendacji wg GRADE: silna, dowody naukowe umiarkowanej jakości].

- Pacjentom ze stabilną, objawową POChP i $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii [Siła rekomendacji wg GRADE: silna, dowody naukowe umiarkowanej jakości]. Wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych.
- U pacjentów ze stabilną, objawową POChP i $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS) [Siła rekomendacji wg GRADE: słaba, dowody naukowe umiarkowanej jakości] [10].

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu dowodów naukowych.

National Institute for Health and Clinical Excellence i Royal College of Physicians - National Clinical Guideline Centre (2010) [11,12]

W wytycznych NICE rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne i wspomagające w leczeniu stabilnej POChP [11]:

- Zaprzestanie palenia tytoniu;
- Wziewne leki rozszerzające oskrzela: β -agoniści krótkodziałający (np. salbutamol), cholinolityki krótkodziałające (np. ipratropium), β -agoniści długodziałający (np. salmeterol), cholinolityki długodziałające (np. tiotropium);
- Teofilina – formuacja o przedłużonym czasie uwalniania substancji czynnej;
- Glikokortykosteroidy – inhalowane (np. beklometazon), doustne (np. prednizon, niepolecane);
- Terapie skojarzone z wykorzystaniem powyżej wymienionych.

Zgodnie z zalecanym algorytmem stosowania leków wziewnych:

- U pacjentów doświadczających duszności i ograniczenia tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA;
- W przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz
 - $FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA),
 - $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej należy zastosować: LABA + wziewny GKS w jednym inhalatorze (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA);
- W przypadku utrzymujących się zaostrzeń lub duszności można rozważyć stosowanie:
 - po wcześniejszym stosowaniu LABA w monoterapii: LABA + wziewne GKS (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze);

- o po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze) [12].

Cytowane wytyczne sformułowano na podstawie przeglądu dowodów naukowych.

4.3. Interwencja oceniana

Indakaterol należy do grupy długo działających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego (ATC: R03AC18) do stosowania wziewnego. Mechanizm działania przynajmniej częściowo polega na pobudzeniu wewnątrzkomórkowej cyklazy adenylowej, enzymu katalizującego przekształcanie ATP do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Zgodnie z wynikami badań *in vitro* indakaterol wykazuje także niewielką (w porównaniu z aktywnością w stosunku do receptorów β_2) aktywność w pobudzaniu receptorów b_1 oraz b_3 . W wyizolowanym ludzkim oskrzeliu jego działanie charakteryzuje się szybkim początkiem i długim okresem trwania [2].

4.3.1. Wskazania

Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP [2].

4.3.2. Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler®. Dawkę można zwiększyć tylko po konsultacji z lekarzem [2].

Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler® zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę [2].

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek. Brak jest natomiast danych na temat stosowania produktu Onbrez Breezhaler® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby. Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe [2].

Kapsułki Onbrez Breezhaler® należy podawać tylko za pomocą inhalatora Breezhaler® [2].

4.3.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Indakaterolu nie należy stosować w astmie oskrzelowej ze względu na brak danych dotyczących jego działania w tym schorzeniu [2];

- Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości [2];
- Leku nie należy stosować w stanach nagłych (ostre epizody skurczu oskrzeli) [2];
- Wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli podczas leczenia – w takim przypadku należy przerwać stosowanie indakaterolu i zastosować inne dostępne metody terapii [2];
- Produkt nie jest wskazany do stosowania w stanach nagłych (leczenie ostrych epizodów skurczu oskrzeli) [2];
- Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora β_2 -adrenergicznego, należy zachować ostrożność, stosując indakaterol u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, świeży zawał serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykozą oraz u pacjentów, którzy z reguły nie odpowiadają na leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych [2];
- Należy zachować ostrożność stosując długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, takich jak produkt Onbrez Breezhaler® u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów, u których stosowane są produkty lecznicze wpływające na długość odstępu QT [2];
- Agoniści receptora β_2 mogą wywoływać istotną klinicznie hipokaliemię, która może mieć niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Jednakże hipokaliemia ma zazwyczaj charakter przejściowy i nie wymaga stosowania suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może ulec nasileniu (z powodu stosowania innych leków oraz niedotlenienia) i zwiększać podatność na wystąpienie arytmii [2];
- Inhalacja dużych dawek agonistów receptora β_2 -adrenergicznego może powodować zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. W przypadku rozpoczynania leczenia produktem Onbrez Breezhaler® u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w surowicy [2].

4.3.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Onbrez Breezhaler®

Podane niżej informacje pochodzą z aktualnej charakterystyki produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® oraz danych udostępnianych w serwisie internetowym Europejskiej Agencji Leków.

Tabela 9

Podstawowe informacje rejestracyjne - preparat Onbrez Breezhaler® [2]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Onbrez Breezhaler®
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Wygląd kapsułek	Przezroczyste, bezbarwne kapsułki zawierające biały proszek, z czarnym nadrukiem „IDL 150” powyżej oraz czarnym nadrukiem z logo firmy poniżej czarnej kreski

Numer(y) pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/09/593/001-005 EU/1/09/593/006-010
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	30.11.2009
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego	08/2013

Poniżej zamieszczono zestawienie wszystkich opakowań produktu Onbrez Breezhaler® dopuszczonych do obrotu na terytorium UE [13].

Tabela 10.
Wszystkie opakowania dopuszczone do obrotu w UE [13]

Numer EU	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opakowania	Wielkość opakowania
EU/1/09/593/001	Onbrez Breezhaler	150 µg	Proszek do inhalacji w kapsułce twardej	Podanie wziewne	blister (PA/alu/PVC)	10 kapsulek + 1 inhalator
EU/1/09/593/002		150 µg				30 kapsulek + 1 inhalator
EU/1/09/593/003		150 µg				2 x (30 kapsulek + 1 inhalator)
EU/1/09/593/004		150 µg				3 x (30 kapsulek + 1 inhalator)
EU/1/09/593/005		150 µg				30 x (10 kapsulek + 1 inhalator)
EU/1/09/593/006		300 µg				10 kapsulek + 1 inhalator
EU/1/09/593/007		300 µg				30 kapsulek + 1 inhalator
EU/1/09/593/008		300 µg				2 x (30 kapsulek + 1 inhalator)
EU/1/09/593/009		300 µg				3 x (30 kapsulek + 1 inhalator)
EU/1/09/593/010		300 µg				30 x (10 kapsulek + 1 inhalator)

Indakaterol został dopuszczony do stosowania w podtrzymującym leczeniu pacjentów z POChP również poza Unią Europejską, między innymi w USA [14], Australii [15] i Kanadzie [16].

4.3.5. Analiza rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla substancji czynnej „indakaterol”, we wskazaniu podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP. Wyszukano i przeanalizowano dokumenty udostępnione na stronach internetowych instytucji wydających rekomendacje refundacyjne: AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) oraz HAS (Haute Autorité de Santé). W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji dla tego samego wskazania, wydanych przez tę samą instytucję, uwzględniano rekomendację aktualnie obowiązującą.

Zidentyfikowano 5 zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania wziewnego indakaterolu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z POChP i 2 rekomendacje polskie

(AOTM) [17-24]. Wszystkie aktualne rekomendacje zagraniczne (PTAC 2012, CADTH 2012, PBAC 2011, HAS 2010, SMC 2010) były pozytywne wobec finansowania produktów leczniczych zawierających indakaterol. Jedynymi zidentyfikowanymi rekomendacjami negatywnymi były stanowiska polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2010 i 2012 roku (również pierwsza rekomendacja PBAC z 2010 była negatywna, niemniej w 2011 roku, po resubmisji analiz, zastąpiono ją rekomendacją pozytywną).

Wszystkie pozytywne rekomendacje zagraniczne opierały się na wynikach badań klinicznych, większość instytucji brała również pod uwagę wyniki analiz ekonomicznych. Zestawienie głównych argumentów uzasadniających zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne zestawiono tabelarycznie poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktów leczniczych zawierających indakaterol w leczeniu pacjentów z POChP

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Kierunek	Uzasadnienie rekomendacji
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE				
PHARMAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [23]	Nowa Zelandia/ luty 2012	Leczenie pacjentów z POChP	Pozytywna	Zalecono uwzględnienie produktu Onbrez Breezhaler® w wykazie leków refundowanych pod warunkiem ustalenia ceny, przy której koszt leczenia indakaterolem będzie porównywalny z LABA. W uzasadnieniu przytoczono wyniki 7 RCT przedstawionych przez wnioskodawcę, porównujących indakaterol z placebo, formoterolem, salmeterolem lub tiotropium, 2 dodatkowe RCT oceniające indakaterol+tiotropium vs tiotropium oraz badanie wtórne dotyczące bezpieczeństwa. Jakość dowodów naukowych oceniono jako wysoką dla skuteczności krótkoterminowej i średnią – dla skuteczności w średnim okresie obserwacji – w populacji pacjentów z POChP umiarkowaną do ciężkiej wg GOLD. Wskazano jednocześnie, że indakaterol, jako lek o zbliżonym biologicznym i terapeutycznym działaniu do LABA, powinien być porównywany z LABA a nie z tiotropium.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [24]	Kanada/ sierpień 2012	Leczenie pacjentów z POChP	Pozytywna	Zarekomendowano refundację produktu leczniczego Onbrez na warunkach podobnych do pozostałych LABA, w dawce indakaterolu nie przekraczającej 75 µg**. Jako uzasadnienie rekomendacji podano: korzystne wyniki porównania indakaterolu w dawce 75 µg z placebo (poprawa FEV ₁), niższy koszt od salmeterolu i porównywalny do formoterolu.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [21]	Australia/ lipiec 2011*	Długotrwałe leczenie podtrzymujące skurczu oskrzeli i duszności związanych z POChP	Pozytywna	Pozytywną rekomendację, w ramach powtórnego rozpatrzenia wniosku, wydano na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów, porównującej indakaterol z leczeniem połączeniem flutikazon/salmeterol. Na podstawie przedstawionych danych klinicznych (porównanie pośrednie) uznano, że przedstawione porównanie było właściwe i wykazało porównywalność (<i>non-inferiority</i>) skuteczności i profilu bezpieczeństwa indakaterolu dodanego do tiotropium do flutikazonu/salmeterolu dodanych do tiotropium.
Haute Autorité de Santé (HAS) [19]	Francja/ 15 grudnia 2010	Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	Pozytywna	Wskazano na wykazaną, klinicznie istotną przewagę w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV ₁) nad placebo w okresie obserwacji 3-6 mies., statystycznie istotną przewagę nad salmeterolem (FEV ₁) w okresie obserwacji 3 mies. oraz porównywalność do tiotropium. Odnotowano również przewagę indakaterolu nad tiotropium w ocenie jakości życia (SGRQ), nad salmeterolem i tiotropium w zmniejszeniu duszności (TDI), nad salmeterolem i tiotropium w ograniczeniu zużycia leków ratunkowych. Profil bezpieczeństwa indakaterolu oceniono jako zbliżony do formoterolu, salmeterolu i tiotropium.
Scottish Medicines Consortium [20]	Szkocja/ 9 lipca 2010	Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	Pozytywna	Wykazano istotnie większą poprawę funkcji płuc (FEV ₁) u pacjentów leczonych indakaterolem w porównaniu do placebo oraz innych leków rozszerzających oskrzela w trakcie 12 tygodniowego okresu obserwacji.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Kierunek	Uzasadnienie rekomendacji
REKOMENDACJE POLSKIE				
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [17]	Polska/ 12 marca 2012	Ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> „Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną.” „Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami.” „Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej.” „Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011.” „Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg.” „Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.”
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [18]	Polska/ 8 listopada 2010	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); Ciężka postać POChP udokumentowana badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową 	Negatywna	Indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Powołano się również na „brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP”.

* - zastępująca wcześniejszą negatywną rekomendację z listopada 2010 r. [22]; ** - zgodnie z rejestracją w Kanadzie

Rozpatrując szczegółowo uzasadnienia rekomendacji negatywnych, wydanych przez AOTM, można zauważyć, że znaczna część argumentów jest dyskusyjna w świetle dostępnych dowodów naukowych i wytycznych. Z uwagi na fakt, że ostatnia rekomendacja (2012) i zawarte w niej argumenty odnoszą się do innego wskazania wnioskowanego niż bieżące, poniżej skomentowano jedynie zagadnienia, które można uznać za adekwatne względem aktualnej populacji docelowej.

W odniesieniu do poszczególnych argumentów przytoczonych w uzasadnieniu rekomendacji z 2012 roku [17] należy zwrócić uwagę, że:

- AOTM: „Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011”.

Komentarz własny: Dane dotyczące bezpieczeństwa przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikokortykosteroidami były zawarte we wszystkich badaniach fazy III indakaterolu załączonych w dostarczonej analizie klinicznej z 2011 roku. We wszystkich badaniach klinicznych III fazy z indakaterolem stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było dozwolone przez protokół badania. Udział pacjentów przyjmujących jednocześnie indakaterol i wziewnych GKS zawierał się w przedziale 34-54% badanej populacji leczonej indakaterolem w dawkach od 150 do 600 mikrogramów przez okres od 12 do 52 tygodni. Jak wykazano w przeglądzie systematycznym *Cochrane Collaboration*, połączenie LABA z wziewnymi GKS nie wpływa na przeżycie pacjentów, za to poprawia czynność płuc (FEV₁) i jakość życia pacjentów. Połączenie LABA + wziewne GKS nie zwiększa ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią LABA, za wyjątkiem wzrostu częstości incydentów zapalenia płuc, które są objawem charakterystycznym dla terapii flutykazonem (wziewny GKS) [25].

- AOTM: „Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze.”

Komentarz własny: Opublikowane przeglądy systematyczne nie wykazały różnic w profilu bezpieczeństwa indakaterolu w porównaniu z innymi LABA. Występujące w pojedynczych badaniach różnice nie znajdują potwierdzenia w analizie danych łączonych i przeglądach systematycznych. Kaszel jako działanie niepożądane nie występował częściej po indakaterolu, niż po innych komparatorach. Jedynym objawem, występującym znamienne częściej po indakaterolu, były incydenty kilkusekundowego kaszlu po inhalacji, objaw przemijający, bez bronchospazmu, wpływu na częstość rezygnacji z terapii i znaczenia klinicznego.

- AOTM: „Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg.”

Komentarz własny: Uwaga byłaby w pełni uzasadniona gdyby indakaterol stanowił lek o nowym, dotychczas niewykorzystywanym mechanizmie działania. Beta₂-mimetyki wziewne są stosowane już od dwóch dekad i ich profil bezpieczeństwa i tolerancji został dobrze poznany. W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie

pozorowanym badaniu INVOLVE oceniono bezpieczeństwo stosowania indakaterolu w dawce 600 mikrogramów, czyli dwukrotnie wyższej od maksymalnej zalecanej dawki, przez okres 1 roku. Wszystkie dodatkowe analizy bezpieczeństwa potwierdziły, że indakaterol wykazuje profil tolerancji i bezpieczeństwa charakterystyczny dla terapii wziewnymi LABA. W uzupełnieniu danych z badań klinicznych zostały również zaprezentowane dane z okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu (PSUR) za okres 2 lat, obejmujące ekspozycję szacowaną na 296 tysięcy pacjentolat [w bieżącej wersji analizy – już za okres 3 lat]. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji indakaterolu, poza zidentyfikowanymi uprzednio podczas badań klinicznych, zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla LABA.

- AOTM: „Pomimo wczesnej /po 12 tyg./ opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.”

Komentarz własny: Odnotowano statystycznie znamienne różnice dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie znamiennej poprawy w zakresie TDI i SGRQ.

Podstawowym kryterium oceny skuteczności leków rozszerzających oskrzela jest ich wpływ na czynność płuc mierzony parametrem spirometrycznym FEV₁ (natężona objętość wydechu w pierwszej sekundzie wydechu). Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla poprawy tego parametru wynosi 120 ml dla porównania terapii aktywnej z placebo i 50 ml dla porównania pomiędzy aktywnymi terapiami. Poprawa FEV₁ uzyskiwana podczas leczenia indakaterolem w uczestniczącej podczas badań III fazy populacji pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stadium POChP (GOLD II i III) była statystycznie znamienne i klinicznie istotnie większa w porównaniu z LABA: +100 ml w porównaniu z formoterolem, INVOLVE, i +60 ml w porównaniu z salmeterolem, INLIGHT-2, INSIST – badanie *superiority*.

W opublikowanym przeglądzie systematycznym *Rodrigo 2012* (opublikowanym po sporządzeniu przedłożonej wówczas analizy klinicznej, w czasie prowadzenia weryfikacji przez AOTM) czytamy: „*Trough* FEV₁ było znamienne wyższe w końcowym punkcie obserwacji w grupach leczonych indakaterolem w porównaniu z LABA podawanymi dwa razy na dobę (LABA TD) [80 ml, p=0,00001]. Podobnie, indakaterol znamienne poprawiał duszność (61% większe prawdopodobieństwo osiągnięcia MCID w zakresie TDI, p=0,008) [NNT=10] i zależną od stanu zdrowia jakość życia (21% większe prawdopodobieństwo osiągnięcia MCID w zakresie SGRQ, p=0,04) [NNT=20] niż LABA TD. Indakaterol wykazał podobny poziom bezpieczeństwa i tolerancji do obu tych komparatorów (tj. formoterolu i salmeterolu)”. O ile nie zanotowano znamiennej różnicy w średniej zmianie wartości TDI i SGRQ w tym punkcie czasowym, to obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy kontroli duszności (TDI) i zależnej od stanu zdrowia jakości życia (SGRQ) wśród pacjentów leczonych indakaterolem w porównaniu z LABA (formoterolem i salmeterolem).

Cytowane wyżej badania pierwotne z randomizacją i przeglądy systematyczne, wraz z właściwymi referencjami, zawarto w analizie klinicznej, w rozdziałach 6, 7 i 8.

4.3.6. Decyzje refundacyjne

W tabeli poniżej zestawiono dane w zakresie refundacji produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® w krajach Unii Europejskiej. Dane zostały dostarczone przez firmę Novartis.

Tabela 12.
Decyzje refundacyjne wobec indakaterolu w krajach UE

Kraj	Decyzja		Data	
	Refundacja	Wzrost	Wzrost	Refundacja
Belgia	Tak	Wzrost	Tak	Wzrost
Chorwacja	Tak	Tak	Tak	Tak
Czechy	Tak	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Dania	Tak	Wzrost	Tak	Wzrost
Francja	Tak	Tak	Tak	Tak
Niemcy	Tak	Tak	Tak	Tak
Węgry	Tak	Tak	Tak	Tak
Irlandia	Tak	Tak	Tak	Tak
Włochy	Tak	Tak	Tak	Tak
Hiszpania	Tak	Tak	Tak	Tak
Portugalia	Tak	Tak	Tak	Tak
Łotwa	Tak	Tak	Tak	Tak
Litwa	Tak	Tak	Tak	Tak
Malta	Tak	Tak	Tak	Tak
Niderlandy	Tak	Tak	Tak	Tak
Austria	Tak	Tak	Tak	Tak
Polonia	Tak	Tak	Tak	Tak
Republika Czeska	Tak	Wzrost	Tak	Wzrost
Słowacja	Tak	Tak	Tak	Tak
Szwecja	Tak	Tak	Tak	Tak
Szwajcaria	Tak	Tak	Tak	Tak
Wielka Brytania	Tak	Tak	Tak	Tak
Włochy	Tak	Wzrost	Tak	Wzrost
Hiszpania	Tak	Tak	Wzrost	Wzrost
Portugalia	Tak	Tak	Tak	Tak
Łotwa	Tak	Tak	Tak	Tak
Litwa	Tak	Tak	Tak	Tak
Malta	Tak	Tak	Tak	Tak
Niderlandy	Tak	Tak	Tak	Tak
Austria	Tak	Tak	Tak	Tak
Polonia	Tak	Tak	Tak	Tak
Republika Czeska	Tak	Tak	Tak	Tak
Słowacja	Tak	Tak	Tak	Tak
Szwecja	Tak	Tak	Tak	Tak
Szwajcaria	Tak	Tak	Tak	Tak
Wielka Brytania	Tak	Tak	Tak	Tak

Indakaterol jest refundowany w 22 krajach Unii Europejskiej, w tym w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Słowacji, Węgrzech, Łotwie i Estonii.

4.4. Interwencje alternatywne (komparatory)

4.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Jako komparatory do analizy klinicznej i ekonomicznej wybrano dwa leki: salmeterol i formoterol. Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków⁴ oraz (HTA) ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych⁵.

Analizując polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne [patrz: rozdz. 4.3.5 Analiza rekomendacji refundacyjnych] można zauważyć, że we wnioskowanym wskazaniu, tj. w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP, stosowane są liczne preparaty, o zróżnicowanych mechanizmach działania: agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych, leki cholinolityczne, wziewne glikokortykosteroidy, metyloksantyny i inhibitory fosfodiesterazy 4. W większości są to produkty lecznicze finansowane w Polsce ze środków publicznych (Załącznik 16.1). Wobec tego uznano za zasadne wyłonienie z tej grupy środków, które w praktyce klinicznej w największym stopniu mogą zostać zastąpione przez indakaterol. Należy zauważyć, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu POChP można łączyć leki rozszerzające oskrzela o odmiennych mechanizmach działania, np. LABA z LAMA. Najlepszymi komparatorami są wobec tego leki o zbliżonym mechanizmie działania i tej samej drodze podania (inhalacja), z którymi indakaterol nie będzie stosowany w skojarzeniu a więc u części pacjentów zastąpi je w praktyce klinicznej (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, tj. na podstawie indywidualnego doboru do preferencji i odpowiedzi pacjenta).

Salmeterol i formoterol spełniają wszystkie kryteria wyboru najlepszego komparatora dla indakaterolu: zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowią część aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w analizowanym wskazaniu, stosowane w Polsce oraz finansowane ze środków publicznych, należą do tej samej co indakaterol grupy farmakoterapeutycznej długodziałających, wybiórczych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA - *Long-acting beta₂-agonists*) i nie mogą być stosowane w skojarzeniu z indakaterolem. Wybór komparatorów został poparty przeglądem wytycznych klinicznych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.

Szczegółowo za wyborem wymienionych komparatorów przemawiają następujące argumenty:

- Wybór spełnia wymogi ustawowe: salmeterol i formoterol są lekami możliwymi do zastosowania w stanie klinicznym stanowiącym przedmiot wniosku o refundację i jednocześnie finansowanymi ze środków publicznych, tym samym są komparatorami spełniającymi kryteria art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji;

⁴ Zawartymi w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)

⁵ Załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

- Wybór spełnia „minimalne wymagania”: salmeterol i formoterol spełniają zawarte w Rozporządzeniu kryteria definicji „technologii opcjonalnej” i są refundowane, tym samym spełniają wymóg porównania „z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną” (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia);
- Wybór spełnia zalecenia Wytycznych HTA: salmeterol i formoterol są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu POChP, tym samym stanowiąc tzw. „istniejącą praktykę”, są lekami skutecznymi w porównaniu z placebo [8] i rekomendowanymi do stosowania w leczeniu stabilnej POChP w aktualnych wytycznych klinicznych, w tym GOLD 2013, amerykańskich i europejskich towarzystw naukowych oraz w polskich zaleceniach - Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc;
- Brak możliwości stosowania w połączeniu z indakaterolem – największa zastępowalność: Rekomendacje kliniczne zawarte w najważniejszych wytycznych odnoszą się do stosowania całych grup leków (LABA, LAMA itp.), tak więc leki w ramach danej grupy traktowane są jako zamienne (z tym zastrzeżeniem, że lek powinien być dobierany indywidualnie, z uwzględnieniem preferencji i odpowiedzi na leczenie danego pacjenta oraz działań niepożądanych) i dopuszczają (a w cięższych stadiach choroby – zalecają) łączenie leków z różnych grup, co w dużym stopniu wyklucza zastępowalność (np. indakaterol może być stosowany w skojarzeniu z tiotropium);
- Inne LABA zostały wskazane jako komparatory dla indakaterolu przez *Cochrane Collaboration*: W odnalezionym protokole przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* aktywny komparator wobec indakaterolu w POChP zdefiniowano jako „LABA 2 razy dziennie”. We uzasadnieniu stwierdzono, że indakaterol „jest nową opcją w leczeniu stabilnej POChP i stanowi potencjalną, logiczną alternatywę wobec konwencjonalnych, długodziałających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, wymagających dawkowania 2 razy dziennie” [26].
- Inne LABA traktowane są jako odniesienie dla indakaterolu przez autorów wytycznych klinicznych: wyniki leczenia uzyskiwane przy zastosowaniu indakaterolu w porównaniu z formoterolem i salmeterolem przytoczone zostały m.in. w wytycznych klinicznych PTChP (2012) i GOLD (2013);
- Inne LABA traktowane były jako najlepsze odniesienie dla indakaterolu przez zagraniczne agencje HTA: W rekomendacji refundacyjnej PHARMAC - PTAC zauważono, że indakaterol, jako lek o zbliżonym biologicznym i terapeutycznym działaniu do LABA, powinien być porównywany z LABA a nie z tiotropium (co miało miejsce w niektórych przedstawionych przez wnioskodawcę badaniach klinicznych), podobnie PBAC nie uznał pierwotnie przedstawionego porównania z tiotropium za wystarczające i pozytywna rekomendacja została wydana po resubmisji, w której uwzględniono porównanie z LABA. Na porównanie z innymi LABA w uzasadnieniu powołuje się również agencja CADTH [patrz: rozdz. 4.3.5. Analiza rekomendacji refundacyjnych].

W kolejnych podrozdziałach zamieszczono charakterystykę wybranych komparatorów, w uwzględnieniu mechanizmu działania, wskazań rejestracyjnych, dawkowania w POChP,

przeciwwskazań i produktów leczniczych zawierających wspomniane substancje czynne, refundowanych w POChP.

4.4.2. Formoterol

Mechanizm działania

Formoterol jest β_2 -mimetykiem przeznaczonym do stosowania wziewnego w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli. Lek wykazuje działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i hamuje degranulację mastocytów i bazofilów, przez co zapobiega miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna D2. Działanie rozkurczające oskrzela ujawnia się po 1-3 min po podaniu leku i utrzymuje do 12 godzin. Lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe i zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych [28].

Wskazania

U chorych na astmę w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu podtrzymującym objawów obturacji dróg oddechowych oraz zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny, zimne powietrze bądź alergen wziewny, jeżeli leczenie glikokortykosteroidami jest niewystarczające. Leczenie POChP [28].

Dawkowanie

W postaci kapsułek do inhalacji zwykle 12-24 μg (1-2 kaps. do inhalacji) 2 \times /d; w postaci inhalatora proszkowego zwykle 9 μg 1-2 \times /d, maks. dawka jednorazowa wynosi 18 μg , maks. dawka dobową - 36 μg [28].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.
- Stosować ostrożnie w przypadkach choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, niewydolności serca, idiopatycznego podzastawkowego zwężenia aorty, kardiomiopatii przerostowej, wydłużenia odstępu QT, tętniaka mięśnia sercowego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, tyreotoksykozy, cukrzycy, guza chromochłonnego nadnercza.
- Proszku do inhalacji nie stosować u dzieci do 6. rż., kapsułek do inhalacji - do 5. rż.
- Nie należy rozpoczynać stosowania formoterolu w celu leczenia ciężkiego zaostrzenia astmy [28].

Finansowanie

Obecnie w wykazie leków refundowanych⁶ znajduje się 11 produktów leczniczych zawierających wziewny formoterol, refundowanych w POChP. Szczegółowe dane dotyczące cen, limitu finansowania i dopłaty pacjenta zawarto w załączniku 16.1.

Tabela 13.
Produkty lecznicze zawierające formoterol, refundowane w POChP

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poz. odpł.
Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
Diffumax Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446			ryczałt
Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924			ryczałt
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523			ryczałt
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400			ryczałt
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446			ryczałt
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219			ryczałt
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318			ryczałt
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000			ryczałt
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	120 kaps.	5909990937981			ryczałt
Zafiron, proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914			ryczałt

4.4.3. Salmeterol

Mechanizm działania

Salmeterol jest aminą syntetyczną pobudzającą wybiórczo i długotrwanie receptory adrenergiczne β_2 oraz wykazująca małe powinowactwo do receptorów β_1 . Wywiera działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli, hamuje degranulację mastocytów i bazofilów oraz zapobiega miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna D2. Lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe i zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych. Aktywność broncholityczna leku osiąga szczyt po 3 godzinach i utrzymuje się przynajmniej 12 godzin [27].

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (Dz.U.13.31 z dnia 26 sierpnia 2013 r.)

Wskazania

Regularne leczenie objawowe w skojarzeniu z kortykosteroidami wziewnymi odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową, w tym z dusznościami nocnymi, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane wziewnymi kortykosteroidami. Leczenie POChP. Zapobieganie astmie indukowanej przez wysiłek fizyczny [27].

Dawkowanie

- Aerosol. 1 dawka = 25 µg. 2 ×/d (co ok. 12 h) po 2 inhalacje (100 µg/d);
- Proszek do inhalacji. 1 dawka = 50 µg. Dorośli: 2 ×/d po 1 inhalacji (100 µg/d). U osób z nasiloną obturacją oskrzeli, u których utrzymują się objawy, można zwiększyć dawkę do 2 inhalacji 2 ×/d (200 µg/d) [27].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- Ze względu na brak odpowiednich badań nie stosować u dzieci do 4. roku życia;
- Nie stosować w celu przerwania napadu duszności;
- Lek nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy;
- Nie należy rozpoczynać leczenia w okresie nasilania się dolegliwości;
- Zachować ostrożność w przypadku chorób układu krążenia, nadczynności tarczycy, niewyrównanej cukrzycy;
- U osób leczonych z powodu ostrej, ciężkiej astmy otrzymujących salmeterol i inne leki (pochodne metyloksantyny, steroidy, leki moczopędne) należy monitorować stężenie potasu we krwi;
- Lek nie zastępuje glikokortykosteroidów stosowanych wziewnie lub p.o [27].

Finansowanie

Obecnie w wykazie leków refundowanych⁷ znajduje się 5 produktów leczniczych zawierających wziewny salmeterol, refundowanych w POChP (Tabela 14). Szczegółowe dane dotyczące cen, limitu finansowania i dopłaty pacjenta zawarto w załączniku 16.1.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (Dz.U.13.31 z dnia 26 sierpnia 2013 r.)

Tabela 14.
Produkty lecznicze zawierające salmeterol, refundowane w POChP

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poz. odpł.
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	59099911094 24	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	59099911094 31			ryczałt
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	59099908676 53			ryczałt
Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	59099906230 99			ryczałt
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	59099904378 25			ryczałt

4.5. Wyniki zdrowotne

W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA (*Concept paper on the need for revision of the points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease*; CPMP/EWP/562/98 London 19 luty 2009) efektywność danej interwencji w leczeniu POChP powinna być oceniana w zależności od stopnia zaawansowania choroby w oparciu o następujące punkty końcowe [29]:

- Łagodny do umiarkowanego - FEV₁/6-MWD i SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*);
- Ciężki - liczba ciężkich zaostrzeń choroby, czas do pierwszego poważnego nasilenia choroby, 6-MWD, zgony, BODE-Index.

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe wytyczne i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- Parametry spirometryczne (wartość FEV₁; *trough* FEV₁);
- Jakość życia wg kwestionariusza SGRQ;
- Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI;
- Częstość zaostrzeń;
- Zużycie leków ratunkowych;
- Rezygnacje z badania;
- Zgony;
- Działania niepożądane.

4.6. Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) włączono, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności reprezentowały badania III fazy z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa włączeniu podlegały również inne typy badań: badania wtórne, ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i pierwotne badania obserwacyjne. Poza badaniami w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, raporty PSUR oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA.

W ramach analizy skuteczności praktycznej analizowano dane z piśmiennictwa naukowego dotyczące parametrów innych niż kliniczne punkty końcowe, ale mające istotne znaczenie dla skuteczności leku w rzeczywistej praktyce klinicznej, takie jak wpływ schematu dawkowania na stosowanie się pacjenta do zaleceń (*adherence, compliance*) oraz łatwość i poprawność posługiwania się inhalatorem Breezhaler® przez pacjenta.

Poza przeglądem systematycznym podsumowano także wyniki innych, opublikowanych przeglądów systematycznych i wybranych metaanaliz, oceniających efektywność kliniczną indakaterolu w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

4.7. Podsumowanie: sformułowanie pytania klinicznego (PICOS)

W tabeli poniżej przedstawiono sformułowane na podstawie analizy problemu decyzyjnego kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego własnego (analiza główna).

Tabela 15.
Kryteria selekcji w schemacie PICOS (analiza główna – przegląd systematyczny)

Kryteria włączenia	
P	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja zgodna z rejestracją leku Onbrez Breezhaler® : dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela. • Populacja w przewadze pochodzenia europejskiego (co najmniej 60% pacjentów odmiany kaukazyjskiej).
I	Indakaterol raz dziennie w inhalatorze Breezhaler®, 150 lub 300 µg, stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela
C	<p>Wziewne LABA 2xdziennie, leki refundowane w Polsce:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formoterol 2xdziennie, dawka jednorazowa: 4,5-12 µg 2. Salmeterol 2xdziennie, dawka jednorazowa: 25-50 µg
O	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne (FEV₁, <i>trough</i> FEV₁, pole pod krzywą AUC) • Punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (SGRQ) • stopień duszności (TDI) • inne aspekty choroby w ocenie pacjenta • Zaostrzenia (częstość zaostrzeń, czas do zaostrzenia) • Wskaźnik BODE • Zużycie leków ratunkowych • Rezygnacja z udziału w badaniu • Zgony • Zdarzenia niepożądane • Parametry laboratoryjne i życiowe związane z bezpieczeństwem terapii

Kryteria włączenia	
S	<ul style="list-style-type: none">• Badania III i IV fazy• Opublikowane badania z randomizacją• Schemat: porównanie grup równoległych• Publikacja w j. polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim
Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none">• Populacja: inna niż z POChP, np. z astmą; dzieci; >40% populacji innej niż kaukazydzka• Interwencja: inna dawka indakaterolu lub droga podania niż w kryteriach włączenia; indakaterol stosowany w leczeniu zaostrzeń• Komparator: inne leki niż formoterol lub salmeterol, inne dawkowanie lub droga podania, placebo, brak grupy kontrolnej• Wyniki: inne, niż predefiniowane• Typ badania: badania wtórne, badania pierwotne bez randomizacji, badania I i II fazy, badania przedkliniczne• Inne kryteria: publikacja w języku innym niż predefiniowane; brak publikacji z badania (badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne, w rejestrach badań klinicznych, itp.)

Populację zdefiniowano odpowiednio do wskazań rejestracyjnych produktu Onbrez Breezhaler® oraz wskazania zawartego we wniosku o refundację. Ze względu na konieczność zapewnienia właściwej wiarygodności zewnętrznej do analizy nie włączano badań przeprowadzonych w próbach, w których przeważali pacjenci pochodzenia innego niż europejskie (np. azjaci).

Interwencję określono odpowiednio do wniosku o refundację oraz w oparciu o rejestrację produktu Onbrez Breezhaler® (dawki, substancja czynna i droga podania).

Wybór komparatorów uzasadniono odrębnie, w rozdziale 4.4.1. Zakres dopuszczalnych dawek przyjęto na podstawie przeprowadzonego rekomendacji klinicznych.

Wybrane punkty końcowe obejmują zarówno obiektywne wskaźniki funkcji płuc (parametry spirometryczne), jak i wyniki szczególnie istotne dla pacjenta (kontrola objawów, jakość życia).

Wybrany typ badań (RCT) odpowiada najwyższemu poziomowi wiarygodności badań pierwotnych wg polskich Wytycznych HTA [1].

5. ANALIZA KLINICZNA - METODYKA

5.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”⁸). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności.

Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej (analizę kliniczną), tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. analizę skuteczności praktycznej;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [2]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

⁸ Zawarte w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [4].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

5.2. Pytanie kliniczne i kryteria selekcji

Celem analizy klinicznej jest odpowiedź na pytanie: „Czy zastosowanie indakaterolu raz dziennie w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest skuteczniejsze i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych LABA refundowanych w Polsce, tj. salmeterolu (dwa razy dziennie) i formoterolu (2 razy dziennie)?”

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS, w ramach wniosków z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego:

- **populacja:** dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela; pacjenci w przewadze pochodzenia europejskiego (odmiana kaukazyjska - co najmniej 60%);
- **interwencja:** indakaterol raz dziennie w inhalatorze Breezhaler®, 150 lub 300 µg, stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela;
- **komparatory:**
 - formoterol 2xdziennie, dawka jednorazowa: 4,5-12 µg,
 - salmeterol 2xdziennie, dawka jednorazowa: 25-50 µg;

- **punkty końcowe:**

- Parametry spirometryczne (FEV1, *trough* FEV1, pole pod krzywą AUC),
- Punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta:
 - o jakość życia (SGRQ),
 - o stopień duszności (TDI),
 - o inne aspekty choroby w ocenie pacjenta,
- Zaostrzenia (częstość zaostrzeń, czas do zaostrzenia),
- Wskaźnik BODE,
- Zużycie leków ratunkowych,
- Rezygnacja z udziału w badaniu,
- Zgony,
- Zdarzenia niepożądane,
- Parametry laboratoryjne i życiowe związane z bezpieczeństwem terapii;

- **typ badań:** opublikowane badania z randomizacją III lub IV fazy, w schemacie grup równoległych, których wyniki opublikowano w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim;

Kryteria wykluczenia z analizy:

- Populacja: inna niż z POChP, np. z astmą; dzieci; >40% populacji innej niż kaukazydzka;
- Interwencja: inna dawka indakaterolu lub droga podania niż w kryteriach włączenia; indakaterol stosowany w leczeniu zaostrzeń;
- Komparator: inne leki niż formoterol lub salmeterol, inne dawkowanie lub droga podania, placebo, brak grupy kontrolnej;
- Wyniki: inne, niż predefiniowane;
- Typ badania: badania wtórne, badania pierwotne bez randomizacji, badania I i II fazy, badania przedkliniczne;
- Inne kryteria: publikacja w języku innym niż predefiniowane; brak publikacji z badania (badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne, w rejestrach badań klinicznych, itp.).

Mając na uwadze wytyczne AOTM do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączano również badania obserwacyjne, postmarketingowe i wtórne, jak również porównania z placebo w ramach badań RCT. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych.

5.3. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano indakaterol.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - PubMed;
 - Embase (embase.com);
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dwóch etapach: pomiędzy 04.05.2011 a 05.05.2011 a następnie zaktualizowano w dniach 2.09.2013 i 3.09.2013. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania zamieszczono w załączniku 16.2 Opis kwerend.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.B, B.Ś. w 2011 i A.P., M.B. w 2013 r.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej (J.J.) na drodze konsensusu.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji.

5.4. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov [<http://www.clinicaltrial.gov>]
 - Novartis Clinical Trial Results Database [<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>]

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W przeprowadzonych kwerendach zastosowano wyłącznie słowa kluczowe odnoszące się do ocenianej interwencji, połączone spójnikiem logicznym OR, co oznacza bardzo wysoką czułość zastosowanej strategii.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (M.B. oraz B.Ś., aktualizacja A.P., M.B.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – J.J.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dwóch etapach: pomiędzy 04.05.2011 a 05.05.2011 a następnie zaktualizowano w dniach 2.09.2013 i 3.09.2013. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 16.2 Opis kwerend.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (M.B. oraz B.Ś., aktualizacja A.P., M.B.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby one rozwiązane z udziałem osoby trzeciej (J.J.) na drodze konsensusu.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w załączniku, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

5.5. Wyszukiwanie badań niepublikowanych

W celu odnalezienia dodatkowych badań, w tym niepublikowanych, przeszukano rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz bazę badań dostępną na stronie internetowej producenta produktu leczniczego Onbrez Breezhaler®⁹. Wyszukiwania przeprowadzono w dniach 16 i 17 września 2013 r. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (analiza główna) nie obejmowały badań nieopublikowanych, ze względu na niższą jakość źródła danych, niemniej informacja o istnieniu takich badań jest istotna ze względu na ryzyko *publication bias*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych w rejestrze *clinicaltrials.gov* badań z randomizacją, w których co najmniej jedną z interwencji stanowił indakaterol w monoterapii. W bazie producenta nie odnaleziono badań innych, niż we wspomnianym rejestrze.

Tabela 16.
Charakterystyka badań klinicznych zidentyfikowanych w rejestrze *clinicaltrials.gov*

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00794157	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00792805	<i>A Phase III, 26-week Multi-center Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00669617	<i>A Phase III, Randomized, Double-blind, Triple-dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 5-period, Single-dose Complete Block Crossover Study to Determine the Onset of Action of Indacaterol (150 and 300 µg) in Patients With Moderate to Severe COPD Using Salbutamol (200 µg) and Salmeterol/Fluticasone (50/500 µg) as Active</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol/fluticasone • salbutamol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone

⁹ <http://www.clinicaltrials.gov/ctdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Controls</i>				
NCT00463567 (INHANCE)	<i>A 26-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Double Dummy, Placebo-Controlled, Adaptive, Seamless, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Doses of Indacaterol (Selected From 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Blinded Formoterol (12 µg b.i.d) and Open Label Tiotropium (18 µg o.d.) as Active Controls</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • formoterol • tiotropium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00876694	<i>A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Efficacy of Indacaterol (300 µg o.d.) Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol 	Randomizowane badanie typu <i>open label</i> kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00622635	<i>A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, 3-Period, 14-Day Crossover Study to Determine the 24-h Lung Function Profile of Indacaterol (300 µg o.d.) in Patients With Moderate-to-Severe COPD, Using Open-Label Salmeterol (50 µg b.i.d.) as Active Control</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00677807 (INDORSE)	<i>A 26-week Extension to a 26-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive, Seamless, Parallel-group Study to Assess Safety, Tolerability and Efficacy of Two Doses of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00615459	<i>A Phase III, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period Incomplete Block, Multidose Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Tiotropium (18 µg o.d.) as an Active Control</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00999908	<i>Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo Controlled, Cross Over, Single Dose Study to Assess the Effect of Indacaterol (150 µg) Versus Tiotropium (18 µg) on Inspiratory Capacity in Moderate COPD Patients</i>	Pacjenci z POChP w umiarkowanym stopniu zaawansowania	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00615030	<i>A Phase III Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 4 Treatments, 3 Period Incomplete Block Crossover Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol 300 µg o.d. Dosed in the Evening in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Salmeterol 50 µg b.i.d. as Active Control</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00403845	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 4-Period 4-Treatment Crossover, Multi-Center, Dose Ranging Study, to Assess the Efficacy and Safety of 3 Single Doses of Indacaterol (150, 300 and 600 µg) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT01089127	<i>A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie	Ukończone

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Assess the Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol as an Active Control</i>	nia od umiarkowanego do ciężkiego		kliniczne z grupami równoległymi	
NCT01072448	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT01068600	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00900731	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Blinded, Double Dummy Study to Compare the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) Delivered Via a SDDPI With Tiotropium (18 µg o.d.) Delivered Via a HandiHaler®, in Patients With Moderate-to-severe COPD.</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00821093 (INSIST)	<i>A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy Study to Assess the Superiority of Indacaterol (150 µg o.d.) Via a SDDPI in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Comparator Delivered Via a DISKUS Inhaler</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00393458	<i>A 52-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • formoterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne	Ukończone

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12µg b.i.d.) as an Active Control</i>			z grupami równoległymi	
NCT00557466	<i>A Randomized, Multi-Center, Parallel Group, Double Blind, Placebo and Formoterol Controlled 14 Day Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via Twisthaler in Patients With COPD</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • formoterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00567996	<i>A 26-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00396604	<i>A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active (Formoterol 12 µg b.i.d) and Placebo Controlled, Multi-Center, 5 Period Crossover Study to Assess the Bronchodilatory Efficacy and Safety of Single Doses of Indacaterol 150 µg, 300 µg and 600 µg Delivered Via Single Dose Dry Powder Inhaler vs. Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD</i>	Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00624286	<i>A 12-Week Treatment, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00636961	<i>An Exploratory, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 2-Way Cross-Over Study to Assess the Effect of Repeat-Dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 Mcg) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With COPD</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00558285	<i>A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Determine the Effect of QVA149 and Indacaterol on Mean 24-Hours Heart Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	Pacjenci z POChP	<ul style="list-style-type: none"> • QVA149 • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT01529632 (BEACON)	<i>A Study to Compare the Efficacy and Safety of Once Daily QVA149 Versus the Once Daily Concurrent Administration of QAB149 Plus NVA237 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • QVA149 (indakaterol + glikopirronium) • indakaterol • glikopirronium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00531050	<i>A Double-blind, Randomized, Cross-over, Placebo-controlled, 2-part Study to Compare the Effect of Exercise and High-dose Salbutamol on Maximal Heart-rate in Patients With COPD Following Therapeutic Doses of Inhaled QAB149 and Salmeterol</i>	POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT01012765	<i>A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter, 3-period Crossover Study to Compare the Effect of Indacaterol (150µg o.d.) on Inspiratory Capacity to Placebo in Patients With Moderate COPD, Using Open Label Tiotropium (18µg o.d.) as Active Control</i>	POChP umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00877383	<i>This study assessed the</i>	POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol +tiotropium 	Randomizowa	Ukończone

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
(INTRUST 2)	<i>efficacy and safety of indacaterol (150 µg once daily [od]) when combined with tiotropium (18 µg od) versus tiotropium (18 µg od) treatment alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium+ placebo 	ne, podwójnie zaslepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	
NCT00846586 (INTRUST 1)	<i>A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol +tiotropium • tiotropium+ placebo 	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT01232894 (MOVE-ON)	<i>A 12 Week, Multi-center, Randomized, Open Label Study, eValuating the Efficacy and Safety of Treatment Regimens That Include ONbrez (Indacaterol) in Patients With Moderate to Severe COPD (MOVE-ON Study)</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • kontynuacja dotychczasowego LABA 	Randomizowane, otwarte badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT00570778	<i>A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Determine the Effect of QVA149 on Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol/ glikopirionium • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00620022	<i>This study compared the effect of indacaterol (300 µg once daily [od]) on exercise endurance with that of placebo in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00845728 (INVIGORATE)	<i>Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (INVIGORATE)</i>	POChP ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01202188 (SHINE)	<i>A 26-week Treatment Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled (Open Label) Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol/glikopironiun • glikopironiun • indakaterol • tiotropium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT01377051	<i>Effect of Indacaterol Maleate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Lung Volume and Related Dyspnea</i>	POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT01543828	<i>A Phase IV, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory, Single-dose Crossover Study With Indacaterol 75 µg Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej, zaostrzenie wymagające leczenia GKS lub antybiotykami lub hospitalizacji do 6 tyg. przed rekrutacją	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT00098228	<i>Dose-Ranging Study in Patients With COPD</i>	POChP	indakaterol – różne dawki	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Ukończone
NCT01498081	<i>A Randomised, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Multi-centre, 6 Way Cross-over, Single-dose Phase IIa Study to Investigate the Local and Systemic Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	POChP, FEV1 ≥40 i <80% wartości należnej	<ul style="list-style-type: none"> • AZD2115 • placebo • indakaterol • indakaterol +tiotropium 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Ukończone
NCT01604278 (GLOW6)	<i>A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and</i>	POChP, stadium II lub III	<ul style="list-style-type: none"> • glikopironiun+indakaterol • indakaterol +placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z	Ukończone

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Tolerability of the Co-administration of NVA237 + Indacaterol Once Daily vs. Indacaterol Once Daily in Patients With Moderate to Severe COPD</i>			grupami równoległymi	
NCT01697696	<i>A Multi-center, Randomized, Double-blind, 52-week Study to Assess the Safety of NVA237 Compared to QAB149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, FEV1 30-80% wartości należnej	<ul style="list-style-type: none"> • glikopironium • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Rekrutacja
NCT01693003	<i>Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Assess the Effects of Indacaterol 150 µg d.o. Compared to Tiotropium Bromide 5 µg d.o. on Dyspnea, Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Exercise Tolerance in Patients With Moderate COPD</i>	POChP, FEV1 >50% i <80% wartości należnej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, otwarte badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Rekrutacja
NCT01555138 (INSTEAD)	<i>A Randomized, Double-blind, Parallel-group, 26-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Indacaterol (Onbrez® Breezhaler® 150 µg o.d.) With Salmeterol/Fluticasone Propionate (Seretide® Accuhaler® 50 µg/500 µg b.i.d.) in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • salmeterol/flutikazon 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Rekrutacja
NCT01778062 (INFINITY)	<i>A Phase IIIb, Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) vs. Placebo, in Patients With Moderate-to-severe COPD With Destroyed Lung by Tuberculosis</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej, gruźlica w wywiadzie	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupami równoległymi	Rekrutacja
NCT01727024 (INHALATOR)	<i>Study to Evaluate the Preference, Satisfaction and Correct Use of Inhalers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, otwarte badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Rekrutacja

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01682863	<i>A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, FEV1 30%-80% wartości należnej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol/glikopirionium • indakaterol 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Rekrutacja
NCT01699685 (SYNERGY)	<i>A Multicenter, Randomized, Double-blind, Single-dose Study to Assess the Effect of the QAB149 and NVA237 Combination Versus QAB149 Alone on Inspiratory Capacity in Patients With Moderate or Severe COPD</i>	POChP, umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • indakaterol/glikopirionium 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami krzyżowymi	Rekrutacja
NCT01437748	<i>Small Airways Evaluation and Peripheral Effect of Two Bronchodilators in Healthy Subjects and Stable COPD Patients</i>	POChP	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Nieznany
NCT01715311 (INITIATE)	<i>A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy of Indacaterol With That of Placebo in Patients With COPD Who Have Not Previously Received Maintenance COPD Medication, Using Blinded Tiotropium as Active Control</i>	Stabilna POChP, grupa A lub B	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • tiotropium • placebo 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Wycofane przed rekrutacją
NCT01377428	<i>A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg b.i.d.) as an Active Control</i>	POChP umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • formoterol 	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupami równoległymi	Wycofane przed rekrutacją

W rejestrach zidentyfikowano tylko 1 niepublikowane badanie, które spełniało pozostałe kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej: NCT01089127. Jest to badanie z 2-tygodniowym okresem obserwacji, w którym indakaterol w dawce 150 µg OD (N=92) porównano (między innymi) z salmeterolem 50 µg TD (N=91), w próbie pacjentów z POChP umiarkowaną do ciężkiej. W badaniu NCT01089127 oceniono parametry: FEV₁ po 2 tygodniach, FEV₁ po 1 dobie oraz wszystkie i ciężkie zdarzenia niepożądane. Liczebność porównywanych grup była znacznie niższa

a czas obserwacji – krótszy, niż w opublikowanych badaniach, włączonych do przeglądu systematycznego w zakresie porównania z formoterolem (patrz: rozdz. 8), wobec czego wydaje się, że nieuwzględnienie tego badania niepublikowanego nie wiąże się z istotnym ryzykiem błędu typu *publication bias*.

Wśród powyżej scharakteryzowanych badań klinicznych znajdują się takie, do których dostępne są publikacje, i które zostały włączone do niniejszego przeglądu. Są to: *NCT00463567* (INHANCE), *NCT00393458* (INVOLVE), *NCT00567996* (INLIGHT 2) i *NCT00821093* (INSIST).

Pozostałe badania wymienione w powyższej tabeli nie spełniały co najmniej jednego z przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego efektywności klinicznej. Przyczyny wykluczenia każdego z w/w badań (poza brakiem publikacji wyników, w przypadku badań nieopublikowanych) przedstawiono szczegółowo w rozdz. 17.9. Niektóre z badań uwzględniono w analizach dodatkowych (poszerzonej analizie bezpieczeństwa, analizie skuteczności praktycznej).

5.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

5.7. Ocena jakości danych

5.7.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła

wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [5].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania: (1) przeprowadzenia i poprawności randomizacji; (2) zastosowania i poprawności zaślepienia; (3) kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

5.7.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

5.8. Analiza ilościowa

5.8.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

Dodatkowo, wyniki z wykresów były odczytywane przy użyciu programu *Digitizer Pro*®.

5.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008*, rozdz. 9.4.4.4).

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT). W analizie bezpieczeństwa (tj. dla działań niepożądanych) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

5.8.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

5.8.4. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (*StMD – standarized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [2].

5.9. Metaanaliza statystyczna

5.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy

badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

5.9.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2, 6]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe

decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

5.9.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 7].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych (tj. indakaterol vs formoterol lub salmeterol). Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Odnaleziono 4 opublikowane przeglądy systematyczne, porównujących efektywność leczenia indakaterolem 150 lub 300 µg do formoterolu lub salmeterolu stosowanych 2 razy dziennie, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP: Chung 2013 [1], Jiang 2013 [2], McKeage 2012 [3], Rodrigo 2012 [4].

Poza przeglądami systematycznymi do przeglądu badań wtórnych włączono dodatkowo 2 inne metaanalizy, które nie bazowały na systematycznym przeglądzie dowodów naukowych: Decramer 2013 [5] i Jones 2011 [6]. Badania te analizują 3 najważniejsze punkty końcowe skuteczności klinicznej (tj. wpływ na funkcję płuc, duszność i jakość życia) w odniesieniu do wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (definiowanej poprzez wielkość przewagi każdego z porównywanych leków nad placebo), uznano je więc za istotne uzupełnienie danych z pozostałych przeglądów. Wspomniane prace opierają się na bezpośredniej metaanalizie danych indywidualnych pacjentów, która jest metodą zalecaną i preferowaną wg *Cochrane Handbook* względem metaanalizy statystyk dostępnych w publikacjach (stanowi tzw. złoty standard)¹⁰, uzyskane oszacowania cechują się zatem wysoką wiarygodnością.

Poniżej przedstawiono tabelarycznie charakterystykę, najważniejsze wyniki odnoszące się do porównania IND z FOR lub SAL oraz wnioski autorów cytowanych prac oraz – pod tabelą – wnioski z przeprowadzonego przeglądu badań wtórnych.

¹⁰ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Chapter 18: Reviews of individual patient data. Available from www.cochrane-handbook.org

Tabela 17.
Opublikowane przeglądy systematyczne i metaanalizy, porównujące indakaterol OD z formoterolem TD lub salmeterolem TD

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki		
Opublikowane przeglądy systematyczne						
Chung 2013 [1]	Przegląd systematyczny z metaanalizą Zakres czasowy: do 30.01.2012	Stabilna POChP, dorośli	<u>Interwencje:</u> • indakaterol • indakaterol +tiotropium <u>Komparatory:</u> • placebo • inne LABA: (FOR, SAL) • tiotropium	RCT, oceniające: • zmianę FEV ₁ po ≥12 tyg. • zaostrzenia po ≥1 roku • zmiana w TDI, SGRQ, BODE ≥6 mies. • zdarzenia niepożądane	<u>IND vs SAL:</u> • INSIST • To 2011 • INLIGHT 2 <u>IND vs FOR:</u> • INVOLVE (dane opublikowanie i niepublikowane – dostarczone przez wytwórcę indakaterolu)	<u>Wyniki:</u> • Metaanaliza wykazała przewagę IND nad innymi LABA (FOR i SAL) w zakresie FEV ₁ w 12 tygodniu [WMD=0,04 l (95% CI: 0,01; 0,07)] • W analizie podgrup przewaga IND nad FOR w FEV ₁ w 12 tyg. była istotna statystycznie ale poniżej przyjętego progu istotności klinicznej, a w porównaniu z SAL – nieistotna statystycznie. W dłuższym okresie obserwacji przewaga IND nad SAL była statystycznie istotna ale poniżej przyjętego progu istotności klinicznej • Różnice w SGRQ i TDI w porównaniu z SAL i FOR nie były istotne klinicznie • Różnica w BODE <i>index</i> w porównaniu z FOR nie była istotna klinicznie UWAGA: stwierdzono błąd w cytowanej metaanalizie dotyczący wyników FEV₁ dla IND 300 µg vs FOR – patrz komentarz pod tabelą. <u>Wnioski:</u> • Skuteczność IND wydaje się porównywalna do innych leków rozszerzających oskrzela, zalecanych przez GOLD • IND był skuteczniejszy od SAL w poprawie FEV ₁ ale różnica była niewielka – nieistotna klinicznie; w zakresie poprawy w SGRQ i TDI leki były porównywalne • W porównaniu z FOR nie stwierdzono istotnych różnic w poprawie FEV ₁ , SGRQ, TDI i BODE <i>index</i>
Jiang 2013 []	Przegląd systematyczny z metaanalizą Zakres czasowy: do 30.09.2012	POChP rozpoznana wg kryteriów GOLD 2005 lub późn.	<u>Interwencje:</u> • indakaterol <u>Komparatory:</u> • placebo • inne leki rozszerzające oskrzela	RCT, okres obserwacji ≥12 tyg.	<u>IND vs SAL:</u> • INSIST • INLIGHT 2 <u>IND vs FOR:</u> • INVOLVE	<u>Wyniki:</u> • Poprawa FEV ₁ – Poprawa FEV ₁ po IND 300 µg była istotnie większa, niż po FOR [MD _{12 tyg} =95 ml (95% CI: 66,25; 123,75 ml); MD _{52 tyg} =110 ml (95% CI: 78,70; 141,30)] – W dwóch badaniach porównujących IND 150 µg z SAL notowano istotną statystycznie poprawę w obu porównywanych grupach, w 12 i 26 tyg. obserwacji • Zmniejszenie nasilenia duszności – W zmniejszeniu nasilenia duszności w skali TDI IND 300 µg wykazywał istotną przewagę nad FOR w 12 i 52 tyg. obserwacji [MD _{12 tyg} =0,45 pkt (95% CI: 0,16; 0,74); MD _{52 tyg} =0,29 pkt (95% CI: 0,10; 0,48)]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki		
						<ul style="list-style-type: none"> - W zmniejszeniu nasilenia duszności w skali TDI IND 150 µg wykazywał istotną przewagę nad SAL w 12 tyg. obserwacji – w 2 badaniach [1. badanie: skorygowana MD=0,63 pkt (95% CI: 0,3; 0,97); 2. badanie: 1,45 vs 0,9 (P<0,05)] • Zmniejszenie zużycia leków ratunkowych (salbutamol doraźnie) <ul style="list-style-type: none"> - Istotna statystycznie przewaga IND 300 µg nad FOR w 52 tyg. obserwacji [MD=6,30 (95% CI: 1,83; 10,77)] - Brak istotnej przewagi IND 150 nad SAL w odsetku dni bez zastosowania leków ratunkowych w 26 tyg. obserwacji [MD= 5,00 (95% CI: -2,15; 12,15)] • Jakość życia (SGRQ): <ul style="list-style-type: none"> - Różnica IND 300 µg vs FOR w pogorszeniu wyniku w SGRQ nie była statystycznie istotna w 12 ani w 52 tyg. obserwacji [MD_{12 tyg}=-0,60 (95% CI: -2,72; 1,52); MD_{52 tyg}= -0,70 (95% CI: -2,18; 0,78)] - Różnica IND 150 µg vs SAL była istotna statystycznie w 12 tyg. (p<0,05) • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie IND 150 i 300 µg nie było związane z istotnie różną częstością: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia - Odnotowano 1 zgon w trakcie leczenia przypisany stosowaniu IND 300 µg (nagłe zatrzymanie krążenia) <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dane włączone do przeglądu wskazują na konsekwentną skuteczność i dobrą tolerancję indakaterolu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z POChP umiarkowaną do ciężkiej. • W ≤52-tygodniowym okresie obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano z porównywalną częstością do innych dostępnych leków rozszerzających oskrzela
McKeage 2012 [3]	Przegląd systematyczny Zakres czasowy: 1996-7.02.2012	POChP umiarkowana do ciężkiej, dorośli	<p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • indakaterol • indakaterol +tiotropium <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo • inne leki wziewne zalecane 	Badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (preferowano duże badania z grupą kontrolną,	<p><u>IND vs SAL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INSIST • INLIGHT 2 • To 2011 (wyniki wstępne) <p><u>IND vs FOR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INVOLVE 	<p><u>Wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: <ul style="list-style-type: none"> - IND 300 µg OD był istotnie skuteczniejszy pod względem LSM <i>trough</i> FEV od FOR TD w 12 i 52 tyg. obserwacji w badaniu INVOLVE - W 2 RCT IND 150 µg OD był istotnie skuteczniejszy pod względem LSM <i>trough</i> FEV od SAL TD; predefiniowana analiza w podgrupach w badaniu INSIST potwierdziła przewagę IND, m.in. w subpopulacji z POChP umiarkowaną i ciężką oraz u pacjentów stosujących i nie stosujących wziewne GKS

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski									
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki											
			w POChP	z właściwą metodyką statystyczną) i metaanalizy, oceniające efektywność kliniczną; dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne		<ul style="list-style-type: none"> - Wstępne wyniki badania japońskiego (<i>To 2011</i>) są zbliżone do wyników uzyskiwanych w populacji kaukazyjskiej • Wpływ na objawy, potrzebę stosowania leków ratunkowych i jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> - IND 300 µg OD wykazywał porównywalną lub wyższą skuteczność od FOR TD w poprawie w zakresie objawów (istotnie lepsza poprawa mierzona częstością stosowania leków ratunkowych i wynikiem w skali TDI w 12 tyg. obserwacji, przy braku istotnych statystycznie różnic w TDI w 52 tyg. obserwacji i SGRQ) - Ogółem IND OD był skuteczniejszy od SAL TD w ograniczaniu duszności, zmniejszaniu zużycia leków ratunkowych i poprawie jakości życia (w badaniu INSIST istotnie wyższy wynik w TDI w 12 tyg., wyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę w TDI, istotnie rzadsze stosowanie salbutamolu i większa proporcja dni bez stosowania leków ratunkowych; w badaniu INLIGHT 2 wyższa przewaga nad placebo w TDI ale różnica względem SAL nieistotna, w 12 tyg. obserwacji istotnie większa poprawa w SGRQ, istotnie wyższa proporcja pacjentów z klinicznie istotną poprawą w SGRQ vs SAL) <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indakaterol w inhalatorze suchego proszku jest skutecznym i dobrze tolerowanym LABA, o szybkim początku działania. • Stosowany w podtrzymującej terapii dorosłych pacjentów z POChP umiarkowaną do ciężkiej, indakaterol poprawia funkcję płuc, zmniejsza duszność i zapotrzebowanie na leki ratunkowe oraz poprawia jakość życia. • Stosowany raz dziennie indakaterol poprawia funkcję płuc skuteczniej od stosowanych 2 razy dziennie salmeterolu i formoterolu. • Zasadniczo indakaterol jest lekiem dobrze tolerowanym u pacjentów z POChP i nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. • Indakaterol jest wartościową opcją terapeutyczną w podtrzymującym leczeniu POChP u dorosłych pacjentów. 									
Rodrigo 2012 [4]	Przegląd systematyczny z metaanalizą Zakres czasowy: do 12.2011	Dorośli pacjenci >40 roku życia z umiarkowaną do ciężkiej POChP, spełniającą kryteria	<u>Interwencje:</u> • indakaterol <u>Komparatory:</u> • salmeterol • formoterol • tiotropium	RCT trwające ≥4 tygodnie, oceniające: • <i>tough</i> FEV ₁ • stosowanie leków ratunkowych • jakość życia w SGRQ	<u>IND vs SAL:</u> • INSIST • INLIGHT 2 <u>IND vs FOR:</u> • INVOLVE	<p><u>Wyniki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Parametr</th> <th>IND OD vs LABA TD [Oszacowanie (95% CI)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Końcowa <i>tough</i> FEV₁ [I]</td> <td>WMD</td> <td>0,07 (0,04; 0,09)</td> </tr> <tr> <td>Zmiana <i>tough</i> FEV₁ względem wartości</td> <td>WMD</td> <td>0,08 (0,06; 0,09)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Parametr	IND OD vs LABA TD [Oszacowanie (95% CI)]	Końcowa <i>tough</i> FEV ₁ [I]	WMD	0,07 (0,04; 0,09)	Zmiana <i>tough</i> FEV ₁ względem wartości	WMD	0,08 (0,06; 0,09)
Punkt końcowy	Parametr	IND OD vs LABA TD [Oszacowanie (95% CI)]													
Końcowa <i>tough</i> FEV ₁ [I]	WMD	0,07 (0,04; 0,09)													
Zmiana <i>tough</i> FEV ₁ względem wartości	WMD	0,08 (0,06; 0,09)													

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski														
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki																
		rozpoznania ATS/ERS lub GOLD		<ul style="list-style-type: none"> duszność w TDI zaostżenia POChP całkowita śmiertelność wycofanie z leczenia działania niepożądane poważne działania niepożądane parametry kardiologiczne istotne klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych 																

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski												
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki														
						<table border="1"> <tr> <td>glukozy >9,99 mmol/l</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QTc>60 ms</td> <td>OR</td> <td>0,77 (0,16; 3,74)</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z poz. potasu<3 mmol/l</td> <td>OR</td> <td>1,27 (0,25; 6,43)</td> </tr> <tr> <td>Kaszel inny niż ostry</td> <td>OR</td> <td>1,43 (0,75; 2,73)</td> </tr> </table> <p>• Metaanalizy wykazały istotną przewagę na korzyść IND w porównaniu z LABA TD w: końcowej <i>trough</i> FEV1 i zmianie <i>trough</i> FEV1 po leczeniu względem wartości wyjściowej, zmianie częstotliwości stosowania leków ratunkowych, odsetka pacjentów, u których doszło do istotnej klinicznie (≥4 pkt) poprawy jakości życia (SGRQ), zmniejszeniu nasilenia duszności (TDI) i odsetku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia duszności o ≥1 pkt w TDI.</p> <p>• Dla pozostałych punktów końcowych, w tym działań niepożądanych, różnice pomiędzy IND OD a LABA TD nie były istotne statystycznie.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>• Wyniki przeglądu wskazują na wyższą skuteczność indakaterolu niż tiotropium OD i LABA TD, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>• Indakaterol może być użyteczną alternatywą wobec LABA TD, ze względu na poprawę w zakresie funkcji płuc, jakości życia i duszności.</p> <p>• Uzyskane wyniki są istotne statystycznie i klinicznie.</p>	glukozy >9,99 mmol/l			QTc>60 ms	OR	0,77 (0,16; 3,74)	% pacjentów z poz. potasu<3 mmol/l	OR	1,27 (0,25; 6,43)	Kaszel inny niż ostry	OR	1,43 (0,75; 2,73)
glukozy >9,99 mmol/l																		
QTc>60 ms	OR	0,77 (0,16; 3,74)																
% pacjentów z poz. potasu<3 mmol/l	OR	1,27 (0,25; 6,43)																
Kaszel inny niż ostry	OR	1,43 (0,75; 2,73)																
Metaanalizy analizujące istotność kliniczną efektów leczenia indakaterolem																		
Decramer 2013 [5]	Metaanaliza danych indywidualnych pacjentów	POChP umiarkowana do ciężkiej, dorośli ≥40 lat. Subpopulacje: GOLD II i III, stosujący wziewne GKS, niestosujący	<u>Porównania^ε:</u> • indakaterol vs placebo • salmeterol vs placebo • formoterol vs placebo	Dane indywidualnych pacjentów z RCT, podwójnie zaślepionych, z 26-tyg. obserwacji, w zakresie: • MCID w TDI (poprawa ≥1 pkt vs placebo) • MCID w SGRQ (poprawa ≥4 pkt vs placebo)	<u>IND vs placebo:</u> • INLIGHT-2 • INVOLVE • INHANCE <u>SAL vs placebo:</u> • INLIGHT-2 <u>FOR vs placebo:</u> • INVOLVE	<u>Wyniki:</u> • Wszystkie terapie (IND, SAL i FOR) zapewniały istotną poprawę FEV ₁ i duszności w porównaniu z placebo. • Wśród aktywnych terapii leczenie IND 150 µg było ogółem najskuteczniejsze w subpopulacjach GOLD II i pacjentów niestosujących wziewnych GKS. • W podgrupach GOLD III i stosujących wziewne GKS najlepszą skutecznością charakteryzował się IND 300 µg, między innymi wyraźną poprawą w zakresie duszności (poprawa o 1,4 pkt w TDI vs placebo; p<0,001). • Częstość działań niepożądanych w analizowanych subpopulacjach była zbliżona, niezależnie od stosowanego leczenia. <u>Wnioski:</u> • Indakaterol zachowuje skuteczność oraz korzystny profil tolerancji,												

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Włączone badania*	Wyniki* i wnioski
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki		
		wziwanych GKS		<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane 		<p>niezależnie od ciężkości POChP i jednoczesnego stosowania wziwanych GKS.</p> <ul style="list-style-type: none"> Indakaterol mógłby być właściwym leczeniem podtrzymującym pierwszego wyboru u pacjentów z POChP. U pacjentów z cięższą postacią choroby (GOLD III) indakaterol w dawce 300 mg może zapewnić dodatkowo lepszą kontrolę duszności.
Jones 2011 [6]	Metaanaliza danych indywidualnych pacjentów	POChP umiarkowa na do ciężkiej, dorośli ≥40 lat.	<u>Porównania[£]:</u> <ul style="list-style-type: none"> indakaterol vs placebo salmeterol vs placebo formoterol vs placebo 	Dane indywidualnych pacjentów z RCT, podwójnie zaślepionych, w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> MCID w TDI (poprawa ≥1 pkt vs placebo) MCID w SGRQ (poprawa ≥4 pkt vs placebo) 	<u>IND vs placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> INLIGHT-2 INVOLVE INHANCE <u>SAL vs placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> INLIGHT-2 <u>FOR vs placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> INVOLVE 	<u>Wyniki:</u> <ul style="list-style-type: none"> Przewaga nad placebo w TDI wynosiła: 1,01 pkt dla IND 150 µg, 1,28 pkt dla IND 300 µg, 0,74 pkt dla FOR, 0,92 dla SAL (wszystkie różnice istotne statystycznie); wartości OR wystąpienia MCID vs placebo wyniosły, odpowiednio: 1,91; 2,69; 2,02 i 1,79 (wszystkie istotne statystycznie). Różnice względem placebo w SGRQ wynosiły: -4,4 pkt dla IND 150 µg; -3,4 dla IND 300 µg; -2,8 dla FOR; -4,0 dla SAL (wszystkie różnice istotne statystycznie); wartości OR wystąpienia MCID vs placebo wyniosły odpowiednio: 1,95; 1,63; 1,54; 1,82 (wszystkie istotne statystycznie). <u>Wnioski:</u> <ul style="list-style-type: none"> Indakaterol pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie duszności i jakości życia, co najmniej równej, a często większej, niż przy zastosowaniu innych leków rozszerzających oskrzela.

* - w zakresie predefiniowanych porównań, tj. tiotropium vs FOR i tiotropium vs SAL; † - przyjęto następujące progi minimalnej różnicy istotnej klinicznie: 0,10 l dla FEV₁, 1 jednostka dla TID, 4 punkty dla SGRQ, 1,19 dla poprawy w BODE index; ‡ - dla zapewnienia porównywalności grup referencyjnych (placebo) w porównaniu pośrednim z badań dla IND wybrano wyłącznie wyniki pacjentów, którzy w trakcie badania nie stosowali wziwanych GKS (dane niepublikowane, dostarczone przez wytwórcę indakaterolu); [£] - indakaterol porównywano z innymi LABA pod względem wielkości przewagi nad placebo (wielkość przewagi nad placebo określa tzw. minimalną różnicę istotną klinicznie - MCID)

Odnalezione przeglądy systematyczne (w tym 3 obejmujące ilościową metaanalizę wyników) i dodatkowe metaanalizy uwzględnione w powyższym zestawieniu, pomimo niewielkich różnic w definicjach pytań klinicznych i kryteriów selekcji, analizowały skuteczność indakaterolu w porównaniu z innymi LABA (formoterol, salmeterol) w tej samej populacji pacjentów: ze stabilną POChP, umiarkowaną do ciężkiej.

Rozpatrując populacje włączanych badań można stwierdzić, że populacja większości przeglądów obejmuje pacjentów o pochodzeniu europejskim (kaukazoidalna – podobnie jak w przeglądzie własnym), niemniej do dwóch przeglądów włączono również badanie azjatyckie, przy czym tylko w jednym z nich (*Chung 2013*) wyniki badań poddano metaanalizie. Możliwość uogólnienia wyników metaanaliz zawartych w przeglądzie *Chung 2013* na polską populację pacjentów jest więc ograniczona. Wyniki pozostałych odnalezionych badań wtórnych cechują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

Ogółem do przeglądów (w zależności od szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie poszukiwanych punktów końcowych) włączano następujące pierwotne badania z randomizacją: INVOLVE i INHANCE (porównania z FOR) oraz INLIGHT-2, INSIST i *To 2011* (porównania z SAL). Cztery pierwsze wymienione badania zostały włączone do własnego systematycznego przeglądu badań z randomizacją, wobec czego właściwe referencje bibliograficzne i charakterystykę można znaleźć w dalszych rozdziałach analizy klinicznej. Badanie *To 2011*¹¹ nie spełnia kryteriów kwalifikacji do analizy własnej ze względów dotyczących wiarygodności zewnętrznej (zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej), ponadto jego wyniki są dostępne wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego.

W omawianych badaniach wtórnych oceniano punkty końcowe w zakresie wpływu leczenia na funkcję płuc (FEV₁, *trough* FEV), kontrolę objawów (duszność w skali TDI, zużycie leków ratunkowych), jakość życia (SGRQ), częstość zaostrzeń POChP i progresję choroby (wskaźnik BODE) oraz częstość zdarzeń niepożądanych. W dwóch metaanalizach danych indywidualnych pacjentów¹² (*Decramer 2013* i *Jones 2011*) indakaterol z LABA porównywano pod względem częstości występowania minimalnej poprawy istotnej klinicznie (MCID), zdefiniowanej dla TDI jako poprawa ≥ 1 pkt vs placebo a dla SGRQ jako poprawa ≥ 4 pkt vs placebo.

Wyniki opublikowanych metaanaliz wskazują na:

- W zakresie funkcji płuc: istotnie większą skuteczność IND w porównaniu z innymi LABA pod względem wartości FEV₁ w 12 tygodniu (*Chung 2013*) lub w końcowym punkcie pomiaru (*Rodrigo 2012*), większą skuteczność IND 300 µg od FOR w poprawie FEV₁ względem wartości wyjściowej w 12 i 52 tyg. (*Jiang 2013*) lub w końcowym punkcie obserwacji (*Rodrigo 2012*) oraz porównywalną wielkość poprawy w FEV₁ względem placebo uzyskiwanej w wyniku leczenia IND, FOR lub SAL.

¹¹ To Y, Nishimura M, Fukuchi Y, Kitawaki T, Okino N, et al (2011) Long-term safety and tolerability of indacaterol versus salmeterol in Japanese COPD patients: A 52-week open labeled study. *Respirology*. Conference: 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Shanghai China. Conference Start: 20111103 Conference End: 20111106. Conference Publication: (Var.Pagings) 16:96.

¹² „złoty standard” metaanalizy wg Cochrane Collaboration (www.cochrane-handbook.org)

- W zakresie kontroli objawów:
 - istotną statystycznie przewagę IND 150 i 300 µg nad FOR i SAL w zmniejszeniu nasilenia duszności lub końcowego nasilenia duszności w skali TDI w 12 (FOR i SAL) i 52 (FOR) tyg. obserwacji (*Jiang 2013, McKeage 2012*) lub w końcowym punkcie obserwacji (*Rodrigo 2012*) a w zakresie istotności klinicznej różnicy w TDI: przewagę IND lub porównywalność IND do pozostałych LABA (*Chung 2013, Decramer 2013, Jones 2011, Rodrigo 2012*);
 - istotnie statystycznie mniejsze zużycie leków ratunkowych u leczonych IND 300 µg w porównaniu z SAL w 52 tyg. obserwacji (*Jiang 2013*) oraz u leczonych IND vs LABA w końcowym punkcie obserwacji (*Rodrigo 2012*).
- W zakresie jakości życia: istotną statystycznie przewagę IND 150 µg nad SAL w SGRQ w 12 tyg. (*Jiang 2013, McKeage 2012*) i nad LABA łącznie w obniżeniu wyniku w SGRQ o ≥ 4 pkt (*Rodrigo 2012*), porównywalność wyników SGRQ vs SAL i FOR (rozpatrywanych odrębnie) w ≥ 6 mies. obserwacji (*Chung 2013*) i istotność kliniczną poprawy w SGRQ u leczonych IND 150 µg względem placebo (*Jones 2011*).
- W zakresie wskaźnika BODE: różnica pomiędzy IND a FOR w ≥ 6 mies. okresie obserwacji nie była istotna klinicznie (*Chung 2013*).
- Bezpieczeństwo: wyniki metaanaliz nie wykazały istotnych różnic pomiędzy IND a pozostałymi LABA w zakresie bezpieczeństwa.

UWAGA: w publikacji *Chung 2013*, na wykresie przedstawiającym metaanalizę wyników dla punktu końcowego FEV₁ w 12 tygodniu obserwacji stwierdzono błędne dane (błąd na niekorzyść IND). Wartości FEV₁ dla IND 300 µg i FOR w 12 tyg. na wykresie *Chung 2013* są identyczne (1,48 l), podczas gdy w publikacji źródłowej z badania INVOLVE (*Dahl 2010*) wykres nr 2 (s. 477) wyraźnie pokazuje różnicę tych wartości na korzyść IND w obu badanych dawkach (por. Tabela 23 w analizie klinicznej). Stwierdzony błąd prawdopodobnie przyczynił się do niedoszacowania przewagi indakaterolu nad komparatorami przez autorów cytowanego badania i mógł wpłynąć na wnioski.

Dodatkowo należy zauważyć, że tylko w przeglądzie systematycznym *Rodrigo 2012* przeprowadzono łączne metaanalizy badań, w których IND podawany raz dziennie (IND OD) porównywano z LABA 2xdziennie (LABA TD) ogółem (a nie odrębnie do FOR i SAL), co pozwoliło na zwiększenie mocy statystycznej i wyprowadzenie bardziej ogólnych wniosków w zakresie porównania indakaterolu z innymi LABA ogółem. Z tego względu przytoczone wyniki stanowią szczególnie istotne uzupełnienie analizy własnej. Wyniki metaanaliz w cytowanym przeglądzie systematycznym wykazały, że IND OD jest statystycznie istotnie skuteczniejszy od LABA TD w zakresie: parametrów spirometrycznych [końcowa wartość trough FEV₁: WMD=0,07 l (95% CI: 0,04; 0,09); zmiana trough FEV₁: WMD=0,08 l (95% CI: 0,06; 0,09)], kontroli objawów [zmiana częstotliwości stosowania leków ratunkowych: WMD=-0,22 wzięwów/dobę (95% CI: -0,42; -0,02); końcowa ocena TDI: WMD=0,42 (95% CI: 0,23; 0,62); wzrost TDI o ≥ 1 pkt: OR=1,21 (95% CI: 1,01; 1,45)] i jakości życia [obniżenie wyniku w SGRQ o ≥ 4 pkt: OR=1,21 (95% CI: 1,01; 1,45)]. Zarówno poprawa kontroli duszności (TDI), jak i poprawa jakości życia (SGRQ) spełniły kryteria istotności klinicznej różnicy. Różnice w zakresie pozostałych parametrów skuteczności, częstość rezygnacji z leczenia i zdarzeń niepożądanych nie były statystycznie istotne.

7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNANIU Z FORMOTEROLEM DWA RAZY DZIENNIE

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne, eksperymentalne (*podtyp IIA*), wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, spełniającą kryteria włączenia: *INVOLVE*, *INHANCE*. W badaniach tych porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną indakaterolu z formoterolem w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP.

Okres obserwacji wynosił 2 tyg. (*INHANCE*) oraz 52 tyg. (*INVOLVE*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje dotyczące badań włączonych do analizy:

Tabela 18.
Szczegóły dotyczące badań włączonych do analizy porównawczej (*INVOLVE*, *INHANCE*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<i>INHANCE</i>	<i>Barnes 2010</i> <i>CQAB149B</i> <i>2335S</i> T	334	+	podwójne	niezachowana	5 punktów
<i>INVOLVE</i>	<i>Dahl 2010</i>	183*	+	podwójne	niezachowana	4 punkty

*Informacja zaczerpnięta ze strony clinicaltrials.gov

7.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

Oba włączone do analizy badania stanowią wieloośrodkowe (*INHANCE*, *INVOLVE*) randomizowane próby kliniczne o wysokiej wiarygodności. W skali Jadad otrzymały odpowiednio: 5 punktów oraz 4 punkty.

Publikacja *Barnes 2010* opisuje pierwszą fazę badania *INHANCE*, w której przeprowadzono wstępną ocenę dawek IND celem wyboru 2 dawek do dalszej analizy. Czas trwania analizy *interim analysis* (analiza wstępna) wynosił 2 tygodnie.

Zarówno w badaniu *INVOLVE* jak i *INHANCE* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono wykorzystując metodę randomizacji ze stratyfikacją ze względu na status palenia (obecni palacze/byli palacze). W obydwu analizowanych badaniach losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajenie kodu randomizacji.

W obu próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone przy użyciu techniki *double-dummy*.

Opis kalkulacji próby niezbędnej do wykrycia różnic pomiędzy analizowanymi grupami został zamieszczony w obu badaniach klinicznych. W celu przeprowadzenia fazy wstępnej badania *INHANCE* (Barnes 2010) potrzebne było włączenie przynajmniej 110 pacjentów na grupę (770 pacjentów).

W próbie klinicznej *INVOLVE* w celu wykrycia różnicy 120 ml w FEV₁ pomiędzy IND 300 a PL z mocą statystyczną równą 90% i 5% poziomem istotności niezbędne jest włączenie do każdej z grup po 108 pacjentów. Ponadto, założono, że potrzebne jest włączenie przynajmniej 300 pacjentów na grupę w celu zapewnienia silnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa.

W publikacji do badania *INHANCE* podano informację, iż zgodnie z ogólnymi zasadami projektowania badania procedura dotycząca rodzaju wdrożonej interwencji była utrzymywana w tajemnicy od początku randomizacji.

W pierwszej fazie badania *INHANCE* trwającej 14 dni analizowano 7 grup terapeutycznych: 75 µg IND, 150 µg IND, 300 µg IND, 600 µg IND, tiotropium, FOR oraz PL), natomiast w eksperymencie *INVOLVE* pacjentów losowo przydzielono do 4 grup: IND, 300 µg IND, 600 µg IND, FOR oraz PL). Ze względu, iż tiotropium nie jest brany pod uwagę jako komparator w dalszej części analizy nie zostały uwzględnione dla niego wyniki.

W obu włączonych próbach klinicznych nie została zachowana reguła ITT zarówno dla analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa. Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku podczas trwania badania.

7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe dane na temat kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (*INHANCE*, *INVOLVE*) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (INHANCE, INVOLVE)

Kryteria	INHANCE* (II A)	INVOLVE (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (sklasyfikowane wg GOLD 2005: wskaźnik FEV₁ w pierwszej sekundzie na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej, wskaźnik FEV₁/FVC $<70\%$ (mierzone w przeciągu 30 min. od inhalacji salbutamolu lub albuterolu); • Pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Wskaźnik FEV₁ 30 min. po podaniu salbutamolu 400 μg na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości oraz FEV₁/FVC $<0,7$
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed skringiem; • Astma w historii choroby; • Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie 1 msc. przed skringiem; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym[^]; • Konieczność terapii tlenowej (>15 h/d.); • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg. przed 1 wizytą[^]; • Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli)[^]; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II[^]; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne[^]; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby w ciągu ostatnich 5 lat[^]; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc[^]; • Nadwrażliwość na badane leki[^] 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP lub infekcje dróg oddechowych w 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; • Astma w historii choroby; • Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie lub zmiana schematu dawkowania kortykosteroidów wziewnych w ciągu 1 msc. przed włączeniem do badania; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II[^]; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; $>450/470$ ms (kobiety/mężczyźni)[^] • Konieczność terapii tlenowej[^]

*Dane z publikacji Barnes 2010

[^]Dane ze strony clinicaltrials.gov

Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych badań (INVOLVE, INHANCE) przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Charakterystyki pacjentów włączonych do badań (INVOLVE, INHANCE)

Parametr	INHANCE (II A)			INVOLVE (II A)			
	IND 150	IND 300	FOR	IND 300	FOR	PL	
Liczelność populacji, N	110	114	111	437	434	432	
Średni wiek w latach, (SD)	64,5 (8,75)	62,8 (9,82)	65,4 (8,43)	64,0 (57,0; 71,0)^	64,0 (58,0; 69,0)^	63,0 (57,5; 69,0)^	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	62 (56,4)	71 (62,3)	63 (56,8)	351 (80,3)	348 (80,2)	352 (81,5)
	Kobiety	48 (43,6)	43 (37,7)	48 (43,2)	86* (19,7)	86* (19,8)	80* (18,5)
Średni wzrost w cm, (SD)	169 (8,7)	169 (8,3)	168 (9,7)	-	-	-	
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	28,16 (5,85)	27,59 (6,33)	27,88 (6,03)	25,9 (23,3; 28,9)^	25,7 (22,9; 29,0)^	26,4 (23,1; 30,0)^	
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)	7,2 (7,04)	7,1 (7,67)	5,9 (4,81)	-	-	-	
Historia palenia, n* (%)	Byli palacze	65 (59,1)	66 (57,9)	65 (58,6)	-	-	-
	Aktualni palacze	45 (40,9)	48 (42,1)	46 (41,4)	-	-	-
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2005, n (%)	Z ryzykiem †	-	-	-	9 (2,1)	7 (1,6)	10 (2,3)
	Łagodny †	-	-	-	2 (0,5)	7 (1,6)	10 (2,3)
	Umiarkowany	-	-	-	226 (51,7)	226 (52,1)	216 (50,0)
	Ciężki	-	-	-	190 (43,5)	182 (41,9)	186 (43,1)
	Bardzo ciężki	-	-	-	9 (2,1)	10 (2,3)	9 (2,1)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy wziewne, n* (%)	44 (40,0)	39 (34,2)	55 (49,5)	243 (55,6)	221 (50,9)	224 (51,9)	
W historii choroby, n (%)	Incydenty sercowo-lub naczyniomózgowe	-	-	-	80 (18,3)	88 (20,3)	82 (19,0)
	Cukrzyca	-	-	-	33 (7,6)	37 (8,5)	50 (11,6)
	Nadciśnienie tętnicze	-	-	-	227 (51,9)	213 (49,1)	216 (50,0)
	Hiperlipidemia	-	-	-	145 (33,2)	133 (30,6)	131 (30,3)

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Parametr	INHANCE (II A)			INVOLVE (II A)		
	IND 150	IND 300	FOR	IND 300	FOR	PL
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,56 (0,49)	1,57 (0,53)	1,43 (0,47)	1,44 (1,14; 1,78)^	1,47 (1,12; 1,80)^	1,44 (1,12; 1,85)^
Mediana wartości FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)	-	-	-	1,29 (1,01; 1,58)	1,30 (1,00; 1,62)	1,28 (1,00; 1,70)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	55,1 (13,6)	53,9 (13,3)	50,5 (13,3)	51,5 (42,2; 62,9)^	52,5 (41,2; 63,1)^	52,0 (44,1; 60,5)^
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	0,54 (0,01)	0,53 (0,01)	0,51 (0,01)	50,7 (43,5; 59,5)^	51,2 (43,5; 59,0)^	52,0 (44,1; 60,5)^
Średnia wartość FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	2,89 (0,81)	3,00 (0,90)	2,87 (0,84)	-	-	-
Odwracalność FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (zakres)^	-	-	-	9,8 (3,0; 18,3)	10,1 (3,4; 18,3)	10,8 (4,7; 19,1)
Liczba punktów w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ®, mediana (zakres)	-	-	-	43 (32; 58)	44 (32; 57)	43 (30; 57)
Liczba punktów w ocenie duszności wg. skali BDI®, mediana (zakres)	-	-	-	6,0 (6,0; 8,0)	6,0 (6,0; 8,0)	6,0 (6,0; 8,0)
Liczba punktów wskaźnika BODE®, mediana (zakres)	-	-	-	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)
Dystans podczas 6 min. marszu w metrach, mediana (zakres)				379 (300; 448)	380 (300; 450)	390 (307; 444)

*Dane z publikacji Barnes 2010;

^Parametr przedstawiony w postaci mediany (zakres);

#Obliczono na podstawie dostępnych danych;

* Populacja ITT (*intention-to-treat*);

†Pacjenci włączeni do badania przed poprawką do protokołu dot kryteriów włączenia określające ocenę parametrów spirometrycznych (ich wartości) po podaniu leków rozszerzających oskrzela zamiast wartości przed podaniem leków ,

‡Mierzone 30 min. po podaniu salbutamolu

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych (*INHANCE*, *INVOLVE*).

7.1. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 21.
Charakterystyka interwencji (*INHANCE*, *INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>INHANCE</i> (IIA)	IND	150 µg i 300 µg OD	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-10:00)	2 tyg.
	FOR	12 µg TD	Doustnie za pomocą firmowego inhalatora SDDPIs (rano: 8:00-10:00 i wieczorem: 20:00-22:00)	
<i>INVOLVE</i> (IIA)	IND	300 µg OD	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-10:00)	52 tyg.
	FOR	12 µg TD	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano: 8:00-10:00 i wieczorem: 20:00-22:00)	

W fazie wstępnej do badania *INHANCE* trwającej 14 dni pacjentów losowo przydzielono do 6 grup terapeutycznych, w których zastosowano podwójnie zaślepienie (*double - blind*): indakaterol w dawce 75 µg, 150 µg 300 µg, 600 µg podawany raz dziennie, PL, FOR w dawce 12 µg 2 razy dziennie. Placebo podawane było 2 razy dziennie w takiej samej formie jak IND i FOR. Wszystkie analizowane interwencje podawano rano między 8:00 a 10:00 rano oraz dodatkowo FOR i PL podawano wieczorem między 20:00 a 22:00. Indakaterol był aplikowany za pomocą jednodawkowego inhalatora suchego proszku (SDDPI) (Breezhaler®), natomiast formoterol aplikowano inhalatorem SDDPI Aerolizer®

Schemat postępowania terapeutycznego w próbie klinicznej *INVOLVE* był podobny. Pacjentów przydzielono do 4 grup: IND w dawce 300 µg OD, 600 µg OD, FOR w dawce 12 µg TD lub PL. IND podawany był w godzinach porannych, natomiast FOR rano i wieczorem, przy pomocy inhalatora

proszkowego. W każdej grupie pacjenci otrzymywali odpowiadające im placebo w celu zapewnienia zaślepienia próby. Okres trwania leczenia wynosił 52 tygodnie.

W dalszej części analizy uwzględniono wyłącznie IND w dawce zgodne z zarejestrowanym wskazaniem (150 µg i 300 µg).

W trakcie trwania leczenia pacjenci w obu badaniach mogli przyjmować dodatkowe leki. W przypadku, gdy przez rozpoczęciem badania przyjmowali połączenie kortykosteroidów wziewnych i β2-mimetyków przełączano ich na monoterapię kortykosteroidami wziewnymi. Pacjenci, stosujący monoterapię kortykosteroidami wziewnymi przed rozpoczęciem eksperymentu mogli ją kontynuować. W obu badaniach, jako lek ratunkowy zastosowano salbutamol. Nie wolno było stosować innych leków rozszerzających oskrzela i GKS poza koniecznością leczenia zaostrzeń POChP. W publikacji *INVOLVE* dodatkowo zaznaczono, iż nie wolno było stosować salbutamolu na 6 h przed wizytą.

7.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do analizy były do siebie zbliżone.

Próby kliniczne różniły się liczbą pacjentów włączonych do badania. Pod względem charakterystyk wyjściowych pacjentów odnotowano niewielkie różnice. Eksperyment *INVOLVE* był bardziej liczny i obejmował 437 pacjentów w grupie IND 300 oraz 435 pacjentów w grupie FOR. W przypadku badania *INHANCE* analizowano mniejszą populację: IND 150 – 115, IND 300 FOR - 111 chorych. Ponadto, w badaniu *INHANCE* w grupach stosujących IND więcej pacjentów otrzymywało kortykosteroidy wziewne (40%-50%) w porównaniu do grupy leczonej FOR (34,5%).

Nie odnotowano różnic w schemacie postępowania terapeutycznego pomiędzy analizowanymi eksperymentami klinicznymi. Dodatkowo dopuszczono stosowanie terapii dodatkowych: kortykosteroidów wziewnych oraz salbutamolu.

Ze względu na rozbieżność w sposobie oceny, przedstawienia analizowanych punktów końcowych (skuteczność kliniczna) oraz odmiennych okresów leczenia przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Wyniki z obydwu prób zostały przedstawione osobno.

7.3. Skuteczność kliniczna

W badaniach *INHANCE* i *INVOLVE* główne punkty końcowe dotyczyły parametrów spirometrycznych oraz jakości życia. Pozostałe punkty końcowe dotyczyły ogólnego stanu zdrowia oraz nasilenia symptomów POChP (ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI, ocena aspektów choroby wg pacjenta). Wyniki zostały przedstawione na wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku podczas trwania leczenia. W przypadku oceny parametrów spirometrycznych (FEV₁) za różnicę istotną kliniczną pomiędzy analizowaną interwencją a placebo uznano wartość 120 ml. Ze względu, iż w analizowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono

informacji o różnicy znamiennej klinicznie pomiędzy IND, a aktywnym komparatorem (formoterolem) ustalono ją na poziomie od 40ml do 60 ml [4].

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (INHANCE, INVOLVE)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Wartość FEV ₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”) [^]	Wartość FEV ₁ była mierzona po 1 dniu, 2 [#] 12 i 52 tygodniu badania, przy niskim stężeniu leku w organizmie (w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 10 minut oraz 23 godziny 45 minut)	IND vs FOR	MD (95% CI)*†
Wartość FEV ₁ w różnych punktach czasowych [^]	Wartość FEV ₁ mierzona 5 min po podaniu pierwszej dawki leku oraz maksymalna wartość FEV ₁ (peak) w 12 tyg. leczenia		MD (95%CI)*
Pole pod krzywą AUC (FEV ₁)	Pole pod krzywą AUC (FEV ₁) mierzono w 2 oraz 12 tyg. leczenia w trzech przedziałach czasowych (1-4 h- po 2 tyg [#] . oraz 5 min-11 h 45 min i 5 min-4 h po 12 tyg. [^])		MD (95% CI)*† Znamienność statystyczna p [^]
Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI [^]	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali TDI po 12 i 52 tyg. leczenia		MD (95%CI)*† Znamienność statystyczna p
Ocena aspektów choroby wg pacjenta [^]	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana w średnim dziennym zapotrzebowaniu na leki ratunkowe (inhalacje/dobę); Odsetek dni bez użycia leku ratunkowego (%); Odsetek dni ze złą kontrolą objawów POChP (%); Odsetek nocy bez przebudzeń (%); Odsetek dni bez objawów dziennych choroby (%); Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności (%) 		MD (95%CI)*† Znamienność statystyczna p
Jakość życia [^]	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia		MD (95%CI)*
Wskaźnik BODE [^]	Średnik wynik wskaźnika BODE w 12 i 52 tyg. leczenia		MD (95%CI)*† Znamienność statystyczna p

*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów;

[^]Wyniki wyłącznie dla badania INVOLVE;

[#]Wyniki wyłącznie dla badania INHANCE;

[†]Wyniki przedstawione jako MD w porównaniu do PL.

7.3.1. Parametry spirometryczne

W pierwszej fazie badania *INHANCE* ocenę parametrów spirometrycznych (FEV_1) wykonywano 50 i 15 minut po podaniu leku, a także po upływie 5 i 30 minut oraz w 1, 2, 24 godzinie i 10 min oraz 23 godzin i 45 minut po podaniu leku w dniu 1 oraz 14. W przypadku badania *INVOLVE* wartości *trough* FEV_1 mierzono w dniu 1 i 2 oraz 12 i 52 tygodniu w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 10 minut oraz 23 godziny 45 minut. Ponadto, pomiarów (pozostałe wizyty) dokonywano na 15 minut przed podaniem kolejnej dawki. Dodatkowo, w badaniu rozpatrywano podgrupę pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w ciągu 24 godzin od podania dawki leku.

7.3.1.1. Wartość FEV_1 mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)

Szczegółowe informacje dotyczące wartości *trough* FEV_1 mierzonego w różnych okresach czasowych (*INVOLVE*) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Wartości *trough* FEV_1 po 24 h, 12 tyg. i 52 tyg.; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia wartość <i>trough</i> FEV_1^{\wedge} [I] (SD)	MD* [I] (95% CI)
<i>INVOLVE</i> (IIA)	<i>Trough</i> FEV_1 po 24 h	IND 300	391	1,45 (0,20)	0,02 (-0,01; 0,05)
		FOR	382	1,43 (0,20)	
	<i>Trough</i> FEV_1 po 12 tyg.	IND 300	389	1,48 (0,20)	0,1 (0,07; 0,13)
		FOR	379	1,38 (0,20)	
	<i>Trough</i> FEV_1 po 52 tyg.	IND 300	320	1,43 (0,36)	0,11 (0,05; 0,17)
		FOR	300	1,32 (0,35)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

[^]Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż średnia wartość *trough* FEV_1 w grupie otrzymującej IND 300 wzrastała wraz z czasem trwania leczenia. Obliczone różnice średnich zmian końcowych są znamienne statystycznie oraz klinicznie na korzyść ocenianej interwencji dla *trough* FEV_1 po 12 tyg. i 52 tyg. i wynoszą odpowiednio: 0,1 (95% CI: 0,07; 0,13) oraz 0,11 (95% CI: 0,05; 0,17).

Dodatkowo, w badaniu klinicznym *INVOLVE* oceniono średnią zmianę *trough* FEV_1 po 12 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Średnia zmiana *trough* FEV₁ po 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej wraz z obliczoną różnicą
średnich zmian; okres obserwacji 12 tyg.; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <i>trough</i> FEV ₁ [ml] ^ w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	MD* [ml] (95% CI)
<i>INVOLVE</i> (IIA)	IND 300	389	190 (254)	110 (75,12; 144,83)
	FOR	379	80 (238)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, odnotowano większą średnią zmianę *trough* FEV₁ po 12 tyg. leczenia w grupie IND 300 w porównaniu do grupy otrzymującej FOR. Obliczona na podstawie danych zawartych w badaniu różnica średnich zmian dla ww. punktu końcowego wynosi 110 ml (95% CI: 75,12; 144,83) i jest istotna statystycznie i klinicznie na korzyść indakaterolu.

W publikacji *Barnes 2010* do próby klinicznej *INHANCE* (I faza badania) analizowano punkt końcowy *trough* FEV₁ po 2 tyg. leczenia. Wyniki przedstawiono jako różnice w grupie otrzymującej aktywny lek wobec placebo.

Szczegółowe informacje dotyczące wartości *trough* FEV₁ (*INHANCE*) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Różnice w średnich wartościach *trough* FEV₁ po 2 tyg. obserwacji; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	MD* [l] (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR
<i>INHANCE</i> (IIA)	<i>Trough</i> FEV ₁ po 2 tyg.	IND 150	2 tyg.	0,18 (0,12; 0,24)	0,07 vs FOR
		FOR		0,11 (0,06; 0,17).	
	<i>Trough</i> FEV ₁ po 2 tyg.	IND 300		0,21 (0,15; 0,27)	0,10 vs FOR
		FOR		0,11 (0,06; 0,17)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

Z powyższych danych wynika, iż indakaterol wpływał na zwiększenie wartości *trough* FEV₁ po 2 tyg. obserwacji.

7.3.1.2. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

W próbie klinicznej *INHANCE* (I faza badania) oceniano punkt końcowy AUC_(1-4 h) FEV₁ po 2 tyg. obserwacji. Wyniki przedstawiono jako różnice w grupie otrzymującej aktywny lek wobec placebo.

Szczegółowe informacje dotyczące wartości AUC_(1-4 h) FEV₁ po 2 tyg. obserwacji (*INHANCE*) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Różnice w średnich wartościach AUC_(1-4 h) FEV₁ po 2 tyg. obserwacji; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	MD* [I] (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR
<i>INHANCE (IIA)</i>	AUC _(1-4 h) FEV ₁	IND 150	2 tyg.	0,23 (0,16; 0, 29)	0,01 vs FOR
		FOR		0,22 (0,16; 0,28).	
	AUC _(1-4 h) FEV ₁	IND 300		0,28 (0,22; 0,34)	0,06 vs FOR
		FOR		0,22 (0,16; 0,28)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż odnotowano porównywalną zmianę w średniej wartości AUC_(1-4 h) FEV₁ po 2 tyg. obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (niezależnie od dawki IND).

W badaniu *INVOLVE* poddano ocenie wartości AUC_(5 min-11 h 45 min i 5 min-4 h) dla parametru FEV₁. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie ocenianego parametru w grupie placebo oraz zostały przedstawione dla podgrupy pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w ciągu 24 godzin od podania dawki leku.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Różnice w średnich wartościach AUC_(5 min-11 h 45 min i 5 min-4 h) dla parametru FEV₁ – okres obserwacji równy 12 tyg.; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	MD* [I] (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR znamiennosc statystyczna p
<i>INVOLVE (IIA)</i>	AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV ₁	IND 300	12 tyg.	101 [^]	0,21 (0,14; 0,27)	0,08 vs FOR p<0,05
		FOR		100 [^]	0,13 (0,07; 0,20)	
	AUC _(5 min-4 h) FEV ₁	IND 300		102	0,24 (0,18; 0,30)	0,06 vs FOR NS
		FOR		103 [#]	0,18 (0,12; 0,25)	

[#]Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla grupy formoterolu zakres wynosił 102-103);

[^]Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla grupy indakaterolu zakres wynosił 99-102 oraz dla grupy formoterolu 97-103);

*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów;

NS - nieznamienne statystycznie

Większe pole pod krzywą AUC dla FEV₁ uzyskano w grupie pacjentów otrzymujących indakaterol. Znamienność statystyczną uzyskano dla wartości pola AUC mierzonego 5 min. Do 11 h i 45 min na korzyść ocenianej interwencji (p<0,05).

7.3.1.3. Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych

7.3.1.3.1 Maksymalna wartość FEV₁ (*peak* FEV₁)

W badaniu *INVOLVE* analizowano maksymalną wartość parametru FEV₁(*peak*) po 12 tyg. leczenia. Wyniki zostały przedstawione dla podgrupy pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w ciągu 24 godzin od podania dawki leku.

Szczegółowe dane dotyczące w/w punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Średnia zmiana maksymalnej wartości FEV₁ po 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej wraz obliczoną różnicą średnich zmian; okres obserwacji 12 tyg.; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <i>peak</i> FEV ₁ [I]^ w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	MD* [I] (95% CI)
<i>INVOLVE</i> (IIA)	IND 300	102	0,32 (0,25)	0,05 (-0,02; 0,12)
	FOR	103*	0,27 (0,24)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

#Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla grupy formoterolu zakres wynosił 102-103 pacjentów)

Obliczona różnica średnich zmian dla *peak* FEV₁ nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.3.1.3.2 FEV₁ 5 minut po podaniu pierwszej dawki leku

W badaniu *INVOLVE* analizowano wartość FEV₁ 5 minut po podaniu pierwszej dawki leku. Podano informację, iż FEV₁ po 5 min. w porównaniu z placebo wzrosło o 130 ml (95% CI: 110; 150) w grupie IND 300 oraz o 140 ml (95% CI: 12; 160) w grupie FOR. Nie wykonano dalszych obliczeń ze względu na to, iż nie podano wystarczających danych umożliwiających dalsze obliczenia statystyczne.

7.3.2. Ocena stopnia duszności według wskaźnika TDI

Autorzy próby klinicznej *INVOLVE* analizowali punkt końcowy, jakim jest ocena wartości wskaźnika TDI/BDI po 12 i 52 tyg. leczenia. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie ocenianego parametru w grupie placebo. Wyższy wynik oznaczał lepsze funkcjonowanie układu oddechowego. Za klinicznie istotną poprawę kontroli duszności uznawano różnicę wynoszącą 1 punkt lub więcej (*Mahler 2005*). Szczegółowe dane dotyczące w/w punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	MD [^] (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR; znamienność statystyczna p
INVOLVE (IIA)	IND 300	12 tyg.	405	1,17 (0,76; 1,58)	0,45 vs FOR p<0,05
	FOR		400	0,72 (0,30; 1,13)	
	IND 300	52 tyg.	405	1,00 (0,53; 1,47)	0,29 vs FOR NS
	FOR		400	0,71 (0,24; 1,19)	

[^]Obliczono metodą najmniejszych kwadratów
NS - nieznamienne statystycznie

Istotną różnicę (na korzyść ocenianej interwencji) stwierdzono pomiędzy IND a FOR dla TDI po 12 tyg. leczenia (p<0,05). W przypadku dłuższego okresu obserwacji wynik nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej.

7.3.3. Jakość życia

W próbie klinicznej (INVOLVE) analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*), który był wypełniany przez pacjentów 1 dniu wizyty oraz 4, 8, 12, 24, 44 i 52 tyg. wizyt. Za wartość istotną klinicznie uznano zmianę o przynajmniej 4 punkty w skali SGRQ (Jones 2005). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat ww. punktu końcowego.

Tabela 30.
Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana w liczbie punktów po 12 i 52 tyg., (SD)*	MD* (95% CI)
INVOLVE (IIA)	IND 300	12 tyg.	372	37,37 (14,7)	-0,63 (-2,70; 1,44)
	FOR		359	38,00 (13,8)	
	IND 300	52 tyg.	322	36,58 (16,1)	-0,72 (-3,14; 1,70)
	FOR		302	37,30 (14,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż zmiana w liczbie punktów w skali SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone różnice średnich zmian nie wykazują znamienności statystycznej.

7.3.4. Wskaźnik BODE

W eksperymencie *INVOLVE* poddano ocenie wskaźnik prognostyczny BODE, w którym poza obturacją oskrzeli uwzględniono wskaźnik masy ciała, duszność oraz wydolność wysiłkową chorych (ang. *body mass index, obstruction (FEV1, % predicted, dyspnea, exercise)*). Pomiar duszności został dokonywany wg skali mMRC (ang. *The modified medical Research Council*).

Wyniki przedstawiono jako wartości średnie ocenianego parametru w grupie placebo. Niższy wynik wskaźnika BODE oznaczał poprawę stanu pacjenta. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Średni wynik ogólny wskaźnika BODE po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	MD [^] (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR; ·znamienność statystyczna p
<i>INVOLVE (IIA)</i>	IND 300	12 tyg.	405	-0,40 (-0,56; -0,25)	0,12 vs FOR NS
	FOR		400	-0,28 (-0,43; -0,12)	
	IND 300	52 tyg.	405	-0,55 (-0,73; 0,37)	0,02 vs FOR NS
	FOR		400	-0,53 (-0,72; -0,35)	

[^]Obliczono metodą najmniejszych kwadratów
NS – nieznamienne statystycznie

Nie wykazano różnic znamiennych statystyczne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w średnim wyniku wskaźnika BODE zarówno po 12 jak i 52 tyg. leczenia.

7.3.5. Ocena aspektów choroby według pacjenta

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat punktów końcowych dotyczących oceny aspektów choroby wg oceny pacjenta. Wyniki przedstawiono, jako wartości średnie ocenianego parametru w stosunku do wartości w grupie placebo.

Tabela 32.
Punkty końcowe związane z wartością parametru PEF po 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	MD* (95% CI)	Różnica pomiędzy IND a FOR; -znamiennosc statystyczna p
INLIGHT 2 (IIA)	Zmiana w średniej liczbie wziewów salbutamolu na dobę	IND 300	405	-1,67 (-1,97; 1,37)	0,34 vs FOR p < 0,05
		FOR	400	-1,33 (-1,63; 1,03)	
	Zmiana w porannej wartości PEF (l/min)	IND 300	405	28,3 (22,8; 33,8)	11,3 vs FOR p ≤ 0,001
		FOR	400	17,0 (11,5; 22,6)	
	Zmiana w wieczornej wartości PEF (l/min)	IND 300	405	24,6 (19,2; 30,1)	8,9 vs FOR p ≤ 0,001
		FOR	400	15,7 (10,2; 21,1)	
	Odsetek dni bez objawów dziennych choroby	IND 300	405	2,7 (0,3; 5,1)	0,2 vs FOR NS
		FOR	400	2,9 (0,5; 5,3)	
	Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności	IND 300	405	8,5 (4,6; 12,5)	2,3 vs FOR NS
		FOR	400	6,2 (2,3; 10,2)	
	Odsetek nocy bez przebudzeń	IND 300	405	6,6 (3,1; 10,1)	2,4 vs FOR NS
		FOR	400	4,2 (0,8; 7,7)	
	Odsetek dni bez użycia salbutamolu	IND 300	405	23,6 (19,0; 28,1)	6,3 vs FOR p < 0,01
		FOR	400	17,3 (12,2; 21,9)	
	Odsetek dni ze złą kontrolą POChP	IND 300	405	-4,7 (-8,4; -1,0)	0,1 vs FOR NS
		FOR	400	-4,8 (-8,5; -1,1)	

*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów;
NS - nieznamienne statystycznie

Jak wskazują powyższe informacje odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zmianie średniej liczby wziewów salbutamolu na dobę, w zmianie porannej i wieczornej wartości PEF oraz w odsetku dni bez użycia salbutamolu. W przypadku odsetka dni bez objawów dziennych choroby, odsetka dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności

stwierdzono większe różnice w zmianie ww. parametrów grupie IND, lecz nie osiągnęły one
znamienności statystycznej.

7.3.6. Zaostrzenia POChP

Zaostrzenia POChP w zdefiniowano jako nowopowstałe lub wystąpienie pogorszenia się więcej niż
jednego z objawów choroby (duszności, kaszlu, objętości płwociny, obecności wydzieliny ropnej lub
świsłów) w ciągu przynajmniej 3 kolejnych dni, które wymagały wzmocnienia leczenia poprzez
podawanie systemowych kortykosteroidów, antybiotyków lub tlenu. Dodatkowo, powodowały
konieczność hospitalizacji lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej. W eksperymencie *INVOLVE*
zastosowano metodę uzupełniania brakujących danych dla pacjentów przedwcześnie kończących
badanie.

Szczegółowe informacje na temat ww. punktu końcowego zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 33.
Zaostrzenia POChP podczas 52 tyg. leczenia; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Parametr	IND 300	FOR
<i>INVOLVE</i> (II A)	Odsetek pacjentów bez zaostrzeń POChP po 12 msc. (95% CI)	63,1 (58,1; 68,1)	65,0 (60,0; 70,0)
	Hazard względny wystąpienia zaostrzeń choroby vs PL (95% CI)	0,77 (0,606; 0,975)	0,77 (0,605; 0,981)
	Wskaźnik częstości zaostrzeń na rok	0,60	0,56

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zaostrzeń POChP
była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs FOR). Obliczony
przez autorów badania *INVOLVE* hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń POChP w danym
punkcie czasowym w porównaniu z placebo wynosił 0,77 (95% CI: 0,606; 0,975). Zaznaczono, iż
nie uzyskano wyników znamienych statystycznie dla porównania IND vs FOR. Częstość
wystąpienia zaostrzeń POChP w przeliczeniu na rok wynosiła 0,60 w grupie IND, natomiast
0,56 w grupie FOR.

Tabela 34.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP podczas 52 tyg. leczenia, IND
vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95%CI)
<i>INVOLVE</i> (IIA)	IND 300	405	133 (32,8)	1,06 (0,78; 1,45)
	FOR	400	126 (31,5)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zaostrzeń POChP była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs FOR). Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.4. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla dwóch okresów obserwacji: krótkiego (2-tyg.- *INHANCE* - faza wstępna badania) oraz długiego (52 tyg. - *INVOLVE*). Analiza bezpieczeństwa dotyczyła porównania indakaterolu w dawce 150 µg i 300 µg z leczeniem formoterolem.

7.4.1. Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji

7.4.1.1. Rezygnacje z badania

W badaniu *INHANCE* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, które zrezygnowały z udziału w badaniu. Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INHANCE</i> (IIA)	Ogółem	IND 150	111	12 (10,8)	1,34 (0,51; 3,90)
		FOR	112	9 (8,0)	
		IND 300	114	7 (6,1)	0,75 (0,23 2,36)
		FOR	112	9 (8,0)	
	Działania niepożądanych	IND 150	111	4 (3,6)	1,36 (0,22; 9,48)
		FOR	112	3 (2,7)	
		IND 300	114	2 (1,8)	0,65 (0,05; 5,79)
		FOR	112	3 (2,7)	
	Niezadowolenie z efektów leczenia	IND 150	111	2 (1,8)	2,04 (0,10; 121,22)
		FOR	112	1 (0,9)	
		IND 300	114	2 (1,8)	1,92 (0,20; 18,69)^
		FOR	112	1 (0,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania rezygnacji z badania była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs FOR). Zauważono, iż częściej rezygnowali z badania pacjenci leczeni niższą dawką IND. Najczęstszym powodem rezygnacji pacjentów z badania było wystąpienie działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.1.2. Poważne działania niepożądane

W opisywanym eksperymencie klinicznym przedstawiono dane na temat liczby pacjentów, u których w okresie obserwacji odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej

Tabela 36.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w ciągu 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>INHANCE (IIA)</i>	IND 150	2 tyg.	111	2 (1,8)	2,04 (0,10; 121,22)
	FOR		112	1 (0,9)	
	IND 300		114	2 (1,8)	1,92 (0,20; 18,69)^
	FOR		112	1 (0,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Obliczono metodą Peto

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. W grupie IND 150 odnotowano dusznicę bolesną oraz łagodny przerost gruczołu krokowego. W grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę indakaterolu zarejestrowano nowotwór płuc i krwimocz (brak dowodów na związek z terapią). Natomiast, u pacjentów otrzymujących FOR odnotowano 1 przypadek choroby psychicznej. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.1.3. Działania niepożądane

W analizowanym badaniu *INHANCE* przedstawiono informacje na temat częstości występowania pozostałych działań niepożądanych. Wyboru punktów końcowych dokonano z ograniczeniem do działań niepożądanych występujących u powyżej 5% pacjentów z którejkolwiek grup. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w ciągu 2 tyg. oraz po terapii
wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INHANCE</i> (IIA)	Jakiegokolwiek działanie niepożądane	IND 150	110	47 (42,7)	1,43 (0,80; 2,56)
		FOR	111	38 (34,2)	
		IND 300	114	43 (37,7)	1,16 (0,65; 2,08)
		FOR	111	38 (34,2)	
	Ból głowy	IND 150	110	7 (6,4)	1,19 (0,33; 4,44)
		FOR	111	6 (5,4)	
		IND 300	114	2 (1,8)	0,31 (0,03; 1,81)
		FOR	111	6 (5,4)	
	Kurcze mięśni	IND 150	110	2 (1,8)	2,04 (0,10; 121,25)
		FOR	111	1 (0,9)	
		IND 300	114	4 (3,5)	4 (0,39; 198,74)
		FOR	111	1 (0,9)	
	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	IND 150	110	3 (2,7)	3,08 (0,24; 163,35)
		FOR	111	1 (0,9)	
		IND 300	114	2 (1,8)	1,91 (0,20; 18,53)^
		FOR	111	1 (0,9)	
	Kaszel	IND 150	110	6 (5,4)	6,35 (0,75; 294,50)
		FOR	111	1 (0,9)	
		IND 300	114	2 (1,8)	1,91 (0,20; 18,53)^
		FOR	111	1 (0,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w grupie IND był ból głowy. Pozostałe działania niepożądane występowały rzadko w obu grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.1.4. Parametry laboratoryjne i życiowe

W publikacji *Barnes 2010 do badania INHANCE* oceniono parametry laboratoryjne oraz życiowe u pacjentów leczonych indakaterolem lub formoterolem. W ciągu 2 tyg. trwania badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Ocena parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INHANCE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INHANCE (IIA)</i>	Stężenie glukozy >9,99 mmol/l	IND 150	110	4 (3,7)	1,36 (0,22; 9,48)
		FOR	111	3 (2,7)	
		IND 300	114	2 (1,8)	0,64 (0,05; 5,74)
		FOR	111	3 (2,7)	
	Częstość rytmu serca >90 bmp	IND 150	110	8 (7,3)	0,89 (0,29; 2,71)
		FOR	111	9 (8,1)	
		IND 300	114	9 (7,9)	0,97 (0,33; 2,89)
		FOR	111	9 (8,1)	
	Zwiększenie długości odstępu QTc >450/470 ms	IND 150	110	3 (2,7)	3,08 (0,24; 163,35)
		FOR	111	1 (0,9)	
		IND 300	114	2 (1,8)	1,91 (0,20; 18,53)^
		FOR	111	1 (0,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono metodą Peto

Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz w parametrach życiowych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs FOR). Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków stężenia potasu < 3 mmol/l. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.2. Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji

7.4.2.1. Zgony

W eksperymencie *INVOLVE* analizowano częstość występowania zgonów w trakcie 52 – tyg. okresu obserwacji. Szczegółowe informacje na temat liczby i odsetka osób, u których wystąpił analizowany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym
ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	N	n (%) [*]	OR* (95% CI)
<i>INVOLVE (IIA)</i>	IND 300	52 tyg.	437	1 (0,23)	0,20 (0,00; 1,78)
	FOR		435	5 (1,15)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zgonów była wyższa w grupie FOR w porównaniu do IND. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.4.2.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *INVOLVE* analizowano częstość rezygnacji z badania podczas 52 tyg. trwania leczenia. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania podczas 52 tyg. terapii wraz
z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	N	n (%) [*]	OR (95% CI) [*]
<i>INVOLVE (IIA)</i>	Ogółem	IND 300	437	99 (22,7)	0,84 (0,61; 1,17)
		FOR	435	112 (25,7)	
	Działania niepożądane	IND 300	437	35 (8,0)	0,86 (0,52; 1,42)
		FOR	435	40 (9,2)	
	Niezadowolenie z efektów leczenia	IND 300	437	12 (2,7)	1,00 (0,40; 2,45)
		FOR	435	12 (2,7)	
	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	IND 300	437	1 (0,22)	1,00 (0,06; 15,94) [^]
		FOR	435	1 (0,22)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Obliczono metodą Peto

Częstość występowania rezygnacji z badania pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND 300 vs FOR) była przybliżona i kształtowała się na poziomie od 22,7% do 25,7%. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.2.3. Kaszel

W próbie klinicznej *INVOLVE* poddano ocenie częstość występowania kaszlu podczas 52 tygodni leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił kaszel w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>INVOLVE</i> (IIA)	IND 300	52 tyg.	437	32 (7,3)	1,94 (1,03; 3,78)
	FOR		434	17 (3,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Obliczony iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi on 1,94 (95% CI: 1,03; 3,78). Wynik ten oznacza, iż szansa wystąpienia kaszlu w grupie IND jest 1,94 razy wyższa niż w grupie FOR. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie.

Dodatkowo dla punktu końcowego wystąpienie kaszlu obliczono parametr NNH.

Tabela 42.
Parametr NNH; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Parametr	IND 300 vs FOR
NNH (95% CI)	30 (16; 282)

Obliczony parametr NNH wynosi 30 (95% CI: 16; 282), a zatem lecząc 30 pacjentów indakaterolem zamiast formoterolem przez okres 52 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia epizodu kaszlu. Należy jednak zaznaczyć, że wysoka górna wartość przedziału ufności sugeruje brak istotności klinicznej wyników.

Oprócz pacjentów zgłaszających kaszel jako działanie niepożądane, badacze zostali poproszeni o odnotowywanie epizodów kaszlu pojawiających się w ciągu 5 min od podawania leku. Ten punkt końcowy występował średnio u 19,1% pacjentów z grup indakaterolu (dawka: 300 µg oraz 600 µg), natomiast w grupie leczonej formoterolem u 0,8% pacjentów. Ze względu, iż indakaterol w dawce 600 µg nie jest przedmiotem niniejszej analizy oraz mógłby wpłynąć na ostateczny wynik, autorzy niniejszego raportu nie wykonali obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego. Dodatkowo autorzy badania zaznaczają, iż kaszel zazwyczaj rozpoczynał się w czasie 15 s od wzięcia indakaterolu, przy czym mediana czasu trwania wynosiła tylko 12 s lub mniej i nie była związana ze skurczem oskrzeli oraz wzrostem częstości rezygnacji z badania.

7.4.2.4. Działania niepożądane

Autorzy badania *INVOLVE* analizowali wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych podczas 52 - tygodniowego leczenia. Oceniano działania niepożądane, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów z jakiegokolwiek analizowanej grupy terapeutycznej.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej.

Tabela 43.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INVOLVE</i> (IIA)	Jakiegokolwiek działanie niepożądane	IND 300	437	310 (70,9)	1,30 (0,97; 1,75)
		FOR	434	283 (65,2)	
	Pogorszenie POChP	IND 300	437	140 (32,0)	1,06 (0,78; 1,42)
		FOR	434	134 (30,9)	
	Zapalenie nosogardzieli	IND 300	437	73 (16,7)	1,06 (0,78; 1,42)
		FOR	434	62 (14,3)	
	Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	IND 300	437	29 (6,6)	1,27 (0,70; 2,34)
		FOR	434	23 (5,3)	
	Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych	IND 300	437	27 (6,2)	1,23 (0,66; 2,31)
		FOR	434	22 (5,1)	
	Kurcze mięśni	IND 300	437	23 (5,3)	1,95 (0,92; 4,37)
		FOR	434	12 (2,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane zamieszczone w powyższej tabeli pozwalają zauważyć, że wśród pacjentów stosujących indakaterol jak i chorych otrzymujących formoterol najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

7.4.2.5. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabela 44.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI)*
<i>INVOLVE</i> (IIA)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ogółem)	IND 300	437	36 (8,2)	0,84 (0,51; 1,37)
		FOR	434	42 (9,7)	
	Pogorszenie POChP	IND 300	437	5 (1,1)	0,28 (0,08; 0,81)
		FOR	434	17 (3,9)	
	Duszności	IND 300	437	4 (0,9)	4 (0,39; 197,44)
		FOR	434	1 (0,2)	
	Astenia	IND 300	437	3 (0,7)	7,37 (0,76; 71,06)^
		FOR	434	0 (0,0)	
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	IND 300	437	2 (0,5)	0,49 (0,04; 3,47)
		FOR	434	4 (0,9)	
	Nagły zgon	IND 300	437	1 (0,2)	7,34 (0,15; 369,85)^
		FOR	434	0 (0,0)	
	Niewydolność oddechowa	IND 300	437	0 (0,0)	0,11 (0; 1,50)#
		FOR	434	4 (0,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

#Obliczono metodą M-H z korektą

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Wyjątek stanowi pogorszenie choroby, które występowało częściej w grupie FOR (3,9%) w porównaniu do grupy otrzymującej IND 300 (1,1%). Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego jest znamieny statystycznie (na korzyść ocenianej interwencji) i wynosi 0,28 (95% CI: 0,08; 0,81). Oznacza to, iż szansa wystąpienia ww. działania niepożądanego wśród pacjentów leczonych indakaterolem stanowi 28% tej szansy w grupie FOR. Wyniki dla pozostałych analizowanych parametrów nie wykazują znamienności statystycznej.

Dla pogorszenia POChP obliczono dodatkowo parametr NNT.

Tabela 45.
Parametr NNT; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Parametr	IND 300 vs FOR
NNT (95% CI)	37 (20; 134)

Obliczony parametr NNT dla w/w punktu końcowego wynosi o 37 (95% CI: 20; 163) a zatem należy leczyć dodatkowo 37 pacjentów indakaterolem zamiast formoterolem przez okres 52 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia pogorszenia POChP prowadzącego do przerwania leczenia.

7.4.2.6. Nowotwory

W opisywanym eksperymencie klinicznym *INVOLVE* przedstawiono dane na temat liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie nowotworów. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił nowotwór podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	N	n* (%)	OR* (95% CI)
<i>INVOLVE (IIA)</i>	IND 300	52 tyg.	437	1 (0,2)	0,20 (0,00; 1,77)
	FOR		434	5 (1,2)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie FOR odnotowano u 5 pacjentów nowotwór, natomiast w grupie leczonej IND wyłącznie u 1 pacjenta. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.4.2.7. Tachykardia

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła tachykardia podczas trwania badania.

Tabela 47.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła tachykardia podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	N	n* (%)	OR* (95% CI)
<i>INVOLVE (IIA)</i>	IND 300	52 tyg.	437	4 (0,9)	1,94 (0,39; 9,67)
	FOR		434	2 (0,5)	

*Obliczono metodą Peto

Częstość występowania tachykardii była niska i kształtowała się na poziomie około 1% w obu grupach terapeutycznych. Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.4.2.8. Parametry laboratoryjne i życiowe

W próbie klinicznej *INVOLVE* jako punkt końcowy oceniano parametry życiowe oraz laboratoryjne. Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Ocena parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (*INVOLVE*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INVOLVE</i> (IIA)	Stężenie glukozy > 9,99 mmol/l	IND 300	437	35* (8,0)	1,26 (0,73; 2,20)
		FOR	434	28* (6,5)	
	Stężenie potasu < 3,0 mmol/l	IND 300	437	2 (0,5)	7,36 (0,46; 117,78)^
		FOR	434	0 (0,0)	
	Zwiększenie długości odstępu QT c > 60 ms	IND 300	437	1 (0,2)	0,99 (0,06; 15,90)^
		FOR	434	1 (0,2)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono metodą Peto

Odnotowano nieznacznie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiło stężenie glukozy > 9,99 mmol/l w grupie IND (8,0%) niż w grupie FOR (6,5%). Natomiast częstość występowania pozostałych analizowanych parametrów była niska i porównywalna pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNANIU Z SALMETEROLEM DWA RAZY DZIENNIE

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia (*INLIGHT 2*, *INSIST*). Oba eksperymenty bezpośrednio porównują efektywność kliniczną indakaterolu z salmeterolem. Badania przeprowadzono w grupie pacjentów przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), której stopień zakwalifikowania zdefiniowano jako: umiarkowany lub ciężki.

Zaprezentowane w powyższych publikacjach wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego:

- 12 tyg. (*INSIST*, *INLIGHT 2*);
- 26 tyg. (*INLIGHT 2*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Zestawienie badań włączonych do analizy porównawczej (*INSIST*, *INLIGHT 2*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zasłepienie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	<i>Kornmann 2011</i> , [redacted]	142	+	podwójne	niezachowana	5 punktów
<i>INSIST (IIA)</i>	<i>Korn 2011</i> , [redacted]	142	+	podwójne	niezachowana*	5 punktów

*Zachowana dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (rezygnacje z badania oraz zgony) oraz dla punktu końcowego ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI (zmiana wyniku o ≥ 1 punkt).

8.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

Oba włączone do analizy badania (*INLIGHT 2*, *INSIST*) stanowią wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne o wysokiej wiarygodności. W skali Jadad otrzymały maksymalną ilość punktów.

Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono wykorzystując metodę randomizacji ze stratyfikacją (1:1) ze względu na status palenia (*INLIGHT 2*, *INSIST*) oraz stosowanie kortykosterydów wziewnych (*INLIGHT 2*). W obydwu analizowanych badaniach losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajenie kodu randomizacji.

Dodatkowo w obu próbach klinicznych podano informację, iż procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno

przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (*investigator staff*) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

W eksperymencie klinicznym *INLIGHT 2* różnica pomiędzy grupami indakaterolu i placebo w *trough* FEV₁ wynosząca 120 ml została określona jako klinicznie znamienne. Biorąc powyższe założenie pod uwagę oraz przewidywaną wielkość odchylenia standardowego na poziomie 270 ml (na podstawie wcześniejszych badań) oszacowano liczebność próby wynoszącą 108 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych by wykryć powyższą różnicę z 5% poziomem istotności i mocą statystyczną równą 90%. Dodatkowym kryterium przy wyliczaniu niezbędnej wielkości próby była 90% moc statystyczna dla punktu końcowego: odsetek dni ze złą kontrolą objawów POChP, dla którego wymagana była wielkość próby równa 259 pacjentów w każdej z grup by wykryć 8% różnicę jako statystycznie znamienne z poziomem istotności równym 5%. Ostatecznie, przyjmując procent pacjentów rezygnujących z badania na poziomie 15%, wielkość próby równa 324 pacjentów w każdej z grup gwarantuje 99% moc statystyczną dla głównego punktu końcowego.

Eksperyment kliniczny *INSIST* został zaprojektowany tak, aby testem dwustronnym z mocą statystyczną 93% wykryć 50 ml różnicę w zmianie wartości AUC_(5 min-11 h 45 min) FEV₁ przy SD równym 220 ml pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wyliczona liczba pacjentów wynosiła po 460 pacjentów na każdą grupę. Natomiast, dla parametru *trough* FEV₁ badanie zostało tak zaprojektowane, aby testem dwustronnym z mocą statystyczną 92% wykryć 50 ml różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w w/w punkcie końcowym.

Ponadto, zakładając 15% wskaźnik rezygnacji z badania w trakcie 12 tygodniowego okresu leczenia potrzebne było włączenie 1084 pacjentów (542 w grupie IND oraz 542 w grupie SAL).

W obu badaniach włączonych do analizy (*INSIST*, *INLIGHT 2*) nie została zachowana reguła ITT dla punktów końcowych dotyczących skuteczności. Poza wyjątkiem dla punktu końcowego punktu z próby klinicznej (*INSIST*): poprawa stopnia duszności wg wskaźnika TDI (zmiana wyniku o ≥ 1 punkt).

Natomiast w analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana jedynie w próbie klinicznej *INSIST*. Autorzy badania *INLIGHT 2* włączyli do analizy pacjentów, podlegających procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W eksperymencie klinicznym *INSIST* dla celów analizy zdefiniowano cztery grupy uczestników: *the randomized set*, *the full analysis set* (FAS), *the per protocol set* (PPS) oraz *the safety set*. Analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS oraz PPS, natomiast bezpieczeństwa dla populacji *safety set*.

Zaprezentowane w powyższych próbach klinicznych wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 12 tygodni (*INSIST*, *INLIGHT 2*) oraz 26 tygodni (*INLIGHT 2*).

Między poszczególnymi badaniami występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu dwóch odrębnych analiz w następujących okresach: 12 tygodni (skuteczność oraz bezpieczeństwo interwencji w krótkim

okresie obserwacji) oraz 26 tygodnie (skuteczność oraz bezpieczeństwo interwencji w długim okresie obserwacji).

Ze względu na to, iż badania *INSIST* i *INLIGHT 2* dotyczyły różnych okresów obserwacji (12 i 26 tygodni) przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Wyniki z obydwu prób zostały przedstawione oddzielnie.

Zastosowana w poszczególnych próbach metodologia pozwala wnioskować o braku istotnej heterogeniczności między badaniami, która mogłaby się przełożyć na różnice w efektach.

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych *INLIGHT 2*, *INSIST* przedstawiono poniżej.

Tabela 50.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (*INLIGHT 2*, *INSIST*)

Badanie	<i>INLIGHT 2*</i> (IIA)	<i>INSIST*</i> (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 40 lat; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Wskaźnik FEV₁ 30 min. po podaniu salbutamolu 400 μg na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości oraz FEV₁/FVC $<0,7$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 40 lat; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 10 paczko-lat); • Wskaźnik FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości; • Wskaźnik FEV₁/FVC $<70\%$ przewidywanej normalnej wartości.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym; • BMI <15 kg/m² lub >40 kg/m² • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed 1 wizytą lub podczas fazy <i>run-in</i>; • Konieczność terapii tlenowej; • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed 1 wizytą lub pacjenci, u których rozwijała się infekcja dróg oddechowych pomiędzy 1 a 3 wizytą; • Współistniejącą choroba płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); • Astma w historii choroby; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują się do akceptowalnych metod antykoncepcji; • BMI <15 kg/m² lub >40 kg/m² • Hospitalizacja z powodu zaostrzenie POChP 6 tygodni przed skринingiem oraz pogorszenie choroby z powodu stosowania glikokortykosteroidów lub antybiotyków; • Konieczność terapii tlenowej; • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed skринingiem; • Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli);

Badanie	INLIGHT 2* (IIA)	INSIST* (IIA)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne lub potwierdzona klinicznie choroba (m. in. niestabilna choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca (z wyłączeniem stabilnego migotania przedsionków), niekontrolowana nadciśnienie tętnicze, niekontrolowana niedoczynność i nadczynność tarczycy); • Rak płuc lub rak pęcherzyka w historii choroby; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc >450/470 ms (kobiety/mężczyźni) -mierzone pomiędzy 1 a 3 wizytą • Nadwrażliwość na badane leki; • Stosowanie któregokolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia; • Szczepienie w ciągu ostatnich 30 dni przed 1 wizytą lub podczas okresu <i>run-in</i>. Szczepienia przeciw grypie, szczepienia przeciw pneumokokom lub inne szczepionki inaktywowane były do zaakceptowania pod warunkiem, że nie były podawane w ciągu 48 godzin przed 1, 2 lub 3. wizytą; • Stosowanie następujących leków tiotropium (7 dni), krótko działających leków przeciwcholinergicznym (8 godzin), glikokortykosteroidy wziewne i β2-agoniści adrenergiczni (48 godzin), diuretyki nieoszczędzające potas, beta blokery, leki przeciwwarytmiczne klasy Ia i III, inhibitory monoaminooksydazy oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • Astma w historii choroby; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne; • Rak płuc lub rak pęcherzyka w historii choroby; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc >450/470 ms (kobiety/mężczyźni) –mierzone w trakcie 2 wizyty; • Nadwrażliwość na badane leki; • Stosowanie któregokolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia.

*Dane zaczerpnięte z protokołu

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 51.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (INLIGHT 2, INSIST)

Parametr	INLIGHT 2 (IIA)			INSIST (IIA)	
	IND 150	SAL	PL	IND 150	SAL
Liczebność populacji, N	330	333	335	559	562
Średnia wieku w latach, (SD)	63 (8,7)	63 (9,2)	64 (8,6)	62,4 (8,86)	63,2 (8,69)
Płeć, n* (%)	Mężczyźni	238 (72)	250 (75)	77 (23)	370 (66,2)
	Kobiety	93 (28)	84 (25)	23 (6,9)	189 (33,8)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)	6,5 (5,7)	6,4 (5,7)	6,6 (5,8)	6,8 (5,75)	7,4 (5,88)
Historia palenia, n* (%)	Byli palacze	178 (54)	180 (54)	55 (16,4)	307 (54,9)
	Aktualni palacze	152 (46)	153 (46)	45 (13,4)	252 (45,1)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy wziewne, n* (%)	149 (45)	153 (46)	134 (40)	256 (45,8)	259 (46,1)
Rasa, n (%)	Kaukaska	-	-	-	464 (83,0)
	Czarna	-	-	-	19 (3,4)
	Azjatycka	-	-	-	71 (12,7)
	Inna	-	-	-	5 (0,89*)
Historia palenia w paczkolatach-średnia, (SD)	40 (17,0)	40 (16,7)	41 (18,9)	44,6 (23,37)	45,0 (24,27)
Średnia masa ciała w kg, (SD)	-	-	-	76,3 (18,09)	76,0 (17,58)
Średni wzrost w cm (SD)	-	-	-	168 (9,2)	169 (8,8)
Średnie BMI [kg/m ²], (SD)	-	-	-	26,8 (5,40)	26,5 (5,26)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2007, n (%)	Lekka	-	-	-	0 (0,4)
	Umiarkowana	-	-	-	305 (54,6)
	Ciężka	-	-	-	249 (44,5)
	Bardzo ciężka	-	-	-	4 (0,7)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,5 (0,49)	1,5 (0,49)	1,5 (0,47)	-	-
Średnia wartość należnej FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	54 (14,0)	53 (13,6)	53 (14,2)	52,1 (12,03)#	51,5 (12,60)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	0,5 (0,10)	0,5 (0,10)	0,5 (0,11)	51,1 (9,08)	50,2 (9,95)
Odwracalność FEV ₁ w %, (SD)^	12 (15,3)	11 (13,9)	13 (16,4)	14,4 (13,29)	14,4 (13,62)
Średnia liczba punktów w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ, (SD)	43 (18,6)	44 (18,4)	-	-	-
Średnia liczba punktów w ocenie duszności wg. skali BDI, (SD)	6,8 (2,1)	6,6 (2,2)	-	-	-
Średnie zastosowanie salbutamolu, ilość inhalacji/dzień, (SD)	3,2 (3,6)	3,1 (3,4)	-	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^po zastosowaniu salbutamolu; #N=558

Zarówno w badaniu *INLIGHT 2* jak i *INSIST* charakterystyki wyjściowe pacjentów pod względem parametrów ważnych dla niniejszego opracowania są do siebie zbliżone. Średni wiek uczestników (62,4- 63,2 lat), czy średni czas trwania POChP (6,4-7,4 lat) w grupach terapeutycznych nie odbiegał od siebie znacznie. Liczebność populacji w badaniu *INLIGHT 2* była niższa (666 pacjentów) w porównaniu do liczby chorych w badaniu *INSIST* (1123 pacjentów). Należy zaznaczyć, iż charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu *INSIST* nie została przedstawiona dla wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych.

8.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 52.
Charakterystyka interwencji (*INLIGHT 2*, *INSIST*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie*	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>INLIGHT 2</i> (<i>IIA</i>)	IND 150	150 µg OD	Doustnie za pomocą inhalatora	12 i 26 tyg.
	SAL	50 µg TD	Doustnie za pomocą firmowego inhalatora	
<i>INSIST</i> (<i>IIA</i>)	IND 150	150 µg OD	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI	12 tyg.
	SAL	50 µg TD	Doustnie za pomocą inhalatora	

W próbie klinicznej *INSIST* okres właściwego leczenia został poprzedzony 14 dniową fazą *run-in*, a następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup terapeutycznych: indakaterolu podawanego w dawce 150 µg OD (rano) oraz salmeterolu w dawce 50 µg TD (rano i wieczorem). W badaniu *INSIST* indakaterol oraz odpowiadające mu placebo zostały dostarczone badaczom w postaci opakowań na leki zawierających 4 blistry z 10 kapsułkami każdy oraz urządzenie do inhalacji SDDPI. Natomiast, salmeterol oraz odpowiadające placebo udostępnione zostały w opakowaniach zawierających inhalator oraz 60 blistrów.

Autorzy drugiej włączonej do analizy próby klinicznej *INLIGHT 2* podali, iż po 2 tygodniowym okresie *run-in*, w trakcie, którego ustalano wartości początkowe parametrów zdrowotnych pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup terapeutycznych. W pierwszej grupie uczestnicy otrzymywali indakaterol 150 µg raz dziennie (w godzinach porannych) za pomocą inhalatora proszkowego, natomiast w drugiej grupie pacjenci otrzymywali salmeterol 50 µg dwa razy dziennie (rano i wieczorem) przy pomocy odpowiedniego inhalatora proszkowego. Dodatkowo, użyto odpowiadającego ocenianym interwencjom placebo by zapewnić zaślepienie badania.

W obu badaniach dozwolone było przyjmowanie współistniejącej terapii wziewnymi kortykosteroidami (gdy dawka i rodzaj leku były ustalone 1 miesiąc przed włączeniem do eksperymentu). Pacjentom przyjmującym przed włączeniem do badania kombinację wziewnych kortykosteroidów i długo działających β_2 -agonistów zmieniano leczenie na odpowiadającą monoterapię wziewnymi kortykosteroidami. W razie potrzeby dozwolone było, także korzystanie z salbutamolu (ale nie w przeciągu 6 godzin przed wizytami kontrolnymi).

8.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Kryteria włączenia pacjentów do analizy były do siebie zbliżone. Do analizowanych prób klinicznych włączono dorosłych pacjentów (powyżej 40 r.ż.) ze zdiagnozowaną POChP w stopniu zaawansowania od łagodnego do ciężkiego. Niewielkie różnice odnotowano w historii palenia tytoniu, w badaniu *INLIGHT 2* (20 paczkolet), natomiast w eksperymencie *INSIST* (10 paczkolet). Jednym z głównych kryteriów wykluczenia w obu włączonych eksperymentach była hospitalizacja z powodu pogorszenia POChP, astma w historii choroby oraz konieczność terapii tlenowej.

W obu ocenianych próbach klinicznych populację stanowili pacjenci ze średnią wieku około 63 lat oraz średnim czasem trwania POChP wynoszącym w przybliżeniu 6,5 lat. W obu analizowanych grupach terapeutycznych około 70% pacjentów stanowili mężczyźni.

We włączonych do analizy eksperymentach klinicznych pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: IND podawany w dawce 150 $\mu\text{g}/\text{d}$ oraz SAL w dawce 50 $\mu\text{g}/2\text{d}$. Wszystkie oceniane interwencje były podawane w postaci doustnej za pomocą inhalatora, Pacjentom oprócz leku aktywnego podawano odpowiadające im placebo.

Ze względu na rozbieżność w sposobie oceny, przedstawienia analizowanych punktów końcowych (skuteczność kliniczna) przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Wyniki z obydwu prób zostały przedstawione osobno.

8.6. Skuteczność kliniczna

W obu badaniach włączonych do przeglądu (*INLIGHT 2* i *INSIST*) skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- Parametry spirometryczne;
- Jakość życia wg kwestionariusza SGRQ;
- Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI;
- Ocena aspektów choroby według pacjenta.

Podczas wyboru punktów końcowych do analizy autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia podane przez ESH/ESC. W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA (*Concept paper on the need for revision of the points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease*; CPMP/EWP/562/98

London 19 luty 2009). W przypadku oceny parametrów spirometrycznych (FEV₁) za różnicę istotną kliniczną pomiędzy analizowaną interwencją a placebo uznano wartość 120 ml. Ze względu, iż w analizowanych eksperymentach klinicznych nie przedstawiono informacji o różnicy znamiennej klinicznie pomiędzy IND a aktywnym komparatorem (formoterolem) ustalono ją na poziomie od 40ml do 60 ml [4].

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Charakterystyka głównych analizowanych punktów końcowych (*INLIGHT 2*, *INSIST*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników	
Parametry spirometryczne	<ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV₁ przy niskim stężeniu leku w organizmie (wartości <i>trough</i> FEV₁) (I)[^]; Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych (I)**; AUC dla parametru FEV₁ w różnych przedziałach czasowych. po porannej dawce leku (I)* 	IND vs SAL	MD (95% CI)	
	Jakość życia**		Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło obniżenie wyniku w kwestionariuszu SGRQ o co najmniej 4 punkty	OR (95% CI)
			Średnia różnica punktacji w kwestionariuszu SGRQ	MD (95% CI)
Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana we wskaźniku TDI, o co najmniej 1 punkt		IND vs SAL	OR (95% CI)
	Średnia różnica w wartości wskaźnika TDI	MD (95% CI)		
Ocena aspektów choroby według pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana w średnim dziennym zapotrzebowaniu na leki doraźne (inhalacje/dobę); Odsetek dni bez użycia leku doraźnego (%); Zmiana w porannej i wieczornej wartości PEF (l/min)**; Odsetek dni ze złą kontrolą objawów POChP (%)**; Odsetek nocy bez przebudzeń (%)**; Odsetek dni bez objawów dziennych choroby (%)**; Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności (%)**. 		MD (95% CI)	

*W badaniu *INSIST*; **W badaniu *INLIGHT 2*; [^]Dane z badania *INLIGHT 2* dla 26 tygodniowego i 12 tygodniowego okresu obserwacji natomiast z próby klinicznej *INSIST* dla 12 tygodni obserwacji.

8.6.1. Parametry spirometryczne

Głównym punktem końcowym w badaniu *INLIGHT 2* była wartość *trough* FEV₁ w 12 tygodniu oraz 26 tygodniu badania, przy niskim stężeniu leku (po około 23 godzinach od podania). Dodatkowo analizowano wartość FEV₁ 5 min. po podaniu pierwszej dawki leku (dzień 1) oraz podczas wizyt kontrolnych w innych punktach czasowych.

Natomiast w próbie klinicznej *INSIST* oceniano wartość AUC dla parametru FEV₁ w różnych przedziałach czasowych oraz wartość *trough* FEV₁ po 12 tygodniach okresu obserwacji.

8.6.1.1. Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)

Szczegółowe informacje dotyczące wartości *trough* FEV₁ (*INLIGHT 2*) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ – okres obserwacji równy 12 i 26 tygodni;
IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia końcowa wartość <i>trough</i> FEV ₁ ^ [I] (SD*)	MD* [I] (95% CI)
<i>INLIGHT 2</i> (IIA)	IND 150	12 tyg.	320	1,45 (0,32)	0,06 (0,01; 0,11)
	SAL		317	1,39 (0,32)	
	IND 150	26 tyg.	300	1,43 (0,33)	0,07 (0,02; 0,12)
	SAL		291	1,36 (0,34)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Z powyższych danych wynika iż różnica średnich końcowych wynosi 0,06 (95% CI: 0,01; 0,11). Powyższy wynik jest znamieny statystycznie na korzyść indakaterolu. Ponadto, korzystne efekty działania indakaterolu w stosunku do salmeterolu wśród pacjentów próby klinicznej *INLIGHT 2* zostały utrzymane w dłuższym czasie obserwacji. Obliczone różnica średnich końcowych wynosi 0,07 (95% CI: 0,02; 0,12) i jest również znamieny statystycznie. Ponadto, oba wyniki wykazują istotność kliniczną.

Natomiast autorzy badania *INSIST* podali, iż różnica średnich końcowych (obliczona metodą najmniejszych kwadratów LSMD) dla parametru *trough* FEV₁ pomiędzy badanymi interwencjami dla 12 tygodniowego okresu obserwacji wyniosła 60 ml (95% CI: 37; 83). Wynik znamieny statystycznie na korzyść indakaterolu (p <0,001).

8.6.1.2. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące wartości AUC dla FEV₁ w próbie klinicznej *INSIST* dla populacji *full analysis set*.

Tabela 55.
Różnica średnich końcowych wartości AUC dla parametru FEV₁ (*full analysis set*) – okres obserwacji
równy 12 tygodni; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia końcowa wartość AUC dla FEV ₁ [^] [I] (SD*)	MD* [I] (95% CI)
<i>INSIST</i> (IIA)#	AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV ₁	IND 150	12 tyg.	504	1,47 (0,20)	0,06 (0,03; 0,09)
		SAL		488	1,41 (0,22)	
	AUC _(5 min-4 h) FEV ₁	IND 150		482	1,50 (0,22)	0,06 (0,03 0,09)
		SAL		477	1,44 (0,22)	
	AUC _(5 min-8 h) FEV ₁	IND 150		472	1,49 (0,22)	0,06 (0,03; 0,09)
		SAL		467	1,43 (0,22)	
	AUC _(8 h-11 h 45 min) FEV ₁	IND 150		480	1,43 (0,22)	0,07 (0,04; 0,10)
		SAL		472	1,36 (0,24)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów; #Dane zaczerpnięte z protokołu

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż pola pod krzywą AUC dla FEV₁ były wyższe w grupie IND w porównaniu do grupy otrzymującej SAL. Obliczone różnice średnich końcowych wartości AUC dla FEV₁ (dla wszystkich pomiarów) są znamienne statystycznie i klinicznie na korzyść indakaterolu.

W tabeli poniżej znajdują się dane dotyczące wartości AUC dla FEV₁ w przedziale czasowym od 5 min. do 11h 45 min. dla analizy *per protocol set*.

Tabela 56.
Różnica średnich końcowych wartości AUC dla FEV₁ w przedziale czasowym od 5 min. do 11h 45 min. po porannej dawce leku (*per protocol set*) – okres obserwacji: 12 tyg.; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia końcowa wartość AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV ₁ [^] [I] (SD*)	MD* [I] (95% CI)
<i>INSIST</i> (IIA)#	IND 150	12 tyg.	425	1,47 (0,21)	0,06 (0,03; 0,09)
	SAL		415	1,41 (0,20)	

*Obliczono na podst. dostępnych danych; ^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów; #Dane z protokołu

Z powyższych danych wynika, iż pacjenci w grupie IND (*per protocol set*) uzyskali wyższą średnią końcową wartość $AUC_{(5 \text{ min}-11 \text{ h } 45 \text{ min})} FEV_1$ niż pacjenci w grupie SAL. Obliczona różnica średnich końcowych jest znamienna statystycznie i klinicznie na korzyść IND (MD = 0,06; 95% CI: 0,03; 0,09).

Dodatkowo w publikacji *Korn 2011* zamieszczono wyniki dla punktu końcowego: $AUC_{(5 \text{ min}-11 \text{ h } 45 \text{ min})} FEV_1$ dla subpopulacji pacjentów z POChP stopnia zaawansowania od umiarkowanego lub mniejszego oraz pacjentów z POChP stopnia ciężkiego lub gorszego. Obliczone przez autorów badania *INSIST*, średnie różnice dla wartości $AUC_{(5 \text{ min}-11 \text{ h } 45 \text{ min})} FEV_1$ po 12 tyg. leczenia pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs SAL) wynosiły: 70 ml (95%CI: 40; 100), $p < 0,001$ dla subpopulacji pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego oraz 40 ml (95%CI: 8; 73), $p < 0,05$ dla subpopulacji pacjentów z POChP stopnia ciężkiego. Oba wyniki były znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

8.6.1.3. Wartość FEV_1 w różnych punktach czasowych

Autorzy badania *INLIGHT 2* poddali ocenie wartość FEV_1 po 5 min. po podaniu leku.

Tabela 57.
Różnica średnich końcowych wartości parametru FEV_1 po 5 min po podaniu leku - okres obserwacji równy 12 tygodni; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia końcowa wartość AUC dla FEV_1^{\wedge} [I] (SD*)	MD* [I] (95% CI)
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	FEV_1 po 5 min	IND 150	12 tyg.	329	1,41 (0,16)	0,05 (0,03; 0,07)
		SAL		328	1,36 (0,16)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż zaobserwowano większe zwiększenie wartości FEV_1 po 5 min po podaniu leku w grupie IND w porównaniu do grupy SAL. Obliczona różnica średnich końcowych wynosi 0,05 (95%CI: 0,03; 0,07) i wykazuje znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść indakaterolu.

Dodatkowo, autorzy publikacji *INLIGHT 2* podali, iż podczas wizyt kontrolnych w innych punktach czasowych różnica ta wahała się w przedziale 60 ml – 100 ml ($p < 0,001$). Powyższe wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W publikacji *Korn 2011* do badania *INSIST* zamieszczono informacje, iż wartość FEV_1 po 12 tyg. leczenia mierzona w różnych punktach czasowych (15 lub 50 min. przed podaniem leku) była znamienna statystycznie na korzyść indakaterolu ($p < 0,001$).

8.6.2. Jakość życia

Autorzy próby klinicznej (*INLIGHT 2*) analizowali zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*), który był wypełniany przez pacjentów podczas oceny początkowej, a następnie w 4, 8, 12 i 26 tygodniu leczenia.

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa zależnej od stanu zdrowia jakości życia zdefiniowana, jako obniżenie wyniku o ≥ 4 punkty w kwestionariuszu SGRQ podczas 12 i 26 tygodnia leczenia.

Tabela 58.
Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia o ≥ 4 punkty wg kwestionariusza SGRQ podczas 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)	OR* (95%CI)
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	IND 150	12 tyg.	330	191 (57,9)	1,56 (1,13; 2,14)
	SAL		333	156 (46,7)	
	IND 150	26 tyg.	330	174 (52,8)	1,18 (0,86; 1,62)
	SAL		333	162 (48,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odnotowano wyższy odsetek pacjentów u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa zależnej od stanu zdrowia jakości życia wg kwestionariusza SGRQ w grupie przyjmującej IND (57,9%) w porównaniu do grupy otrzymującej SAL (46,7%) po 12 tyg. leczenia. Obliczony iloraz szans wynosi 1,56 (95%CI: 1,13; 2,14), co oznacza to, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego u osób leczonych IND stanowi 156% tej szansy w grupie przyjmującej SAL. Wyniki te są znamienne statystycznie na korzyść indakaterolu.

Ponadto, obliczony przez autorów próby klinicznej *INLIGHT 2* iloraz szans również wykazał znamienność statystyczną i wynosił OR=1,59 (95%CI: 1,12; 2,25).

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względna (RB), oraz NNT.

Tabela 59.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji IND vs SAL (INLIGHT 2)

Parametr	IND 150 vs SAL
RB (95% CI)	1,24 (1,07; 1,43)
NNT (95% CI)	10 (6; 30)

Obliczone na podstawie wyników z badania *INLIGHT 2* korzyść względna wynosi 1,24 (95% CI: 1,07; 1,43). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących IND stanowi 124% tego prawdopodobieństwa w grupie SAL. Wartości NNT dla porównania wynosi 10 (95% CI: 6; 30). Zatem, lecząc 10 pacjentów indakaterolem zamiast salmeterolem przez okres 12 tygodni, uzyska się 1 dodatkowy przypadek klinicznie istotnej poprawy zależnej od stanu zdrowia jakości życia wg kwestionariusza SGRQ.

Natomiast, po 26 tyg. leczenia częstość występowania analizowanego punktu końcowego była porównywalna pomiędzy grupami terapeutycznymi. Obliczony iloraz szans wynosi 1,18 (95% CI: 0,86; 1,62) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Średni wynik w oparciu o kwestionariusz SGRQ po 12 i 26-tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (INLIGHT 2)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, (SD)*	MD [^] (95% CI)
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	IND 150	12 tyg.	309	7,73 (14,2)	2,29 (0,15; 4,43)
	SAL		301	5,44 (12,7)	
	IND 150	26 tyg.	299	6,75 (14,2)	1,23 (-1,10; 3,56)
	SAL		292	5,52 (14,7)	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych, w tym SD na podstawie przedziału ufności odczytanego z wykresu

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że w przypadku oceny jakości życia wg kwestionariusza SGRQ pacjenci z grupy indakaterolu uzyskali większą średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ogólnej ocenie jakości życia zarówno po 12 jak i 26 tyg. leczenia. Obliczona różnica średnich zmian dla ww. punktu końcowego jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji po 12 tyg. leczenia i wynosi 2,29 (95% CI: 0,15; 4,43). Uzyskany wynik dla 26 tyg. leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.6.3. Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI

W badaniu *INSIST* przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa (zmiana w wyniku TDI o 1 lub więcej punktów). W związku, z faktem, iż w publikacji *Korn 2011* nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki dla populacji ITT (podejście konserwatywne).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 61.
Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę stopnia duszności według wskaźnika TDI (zmiana wyniku o 1 lub więcej punktów) podczas 12 tyg. leczenia, IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95%CI)
<i>INSIST (IIA)</i>	IND 150	560	389 (69,4)	1,35 (1,05; 1,75)
	SAL	563	353 (62,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż u większego odsetka pacjentów w grupie IND odnotowano poprawę stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI w porównaniu do grupy otrzymującej SAL. Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego wynosi 1,35 (95% CI: 1,05; 1,75), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego u osób leczonych IND stanowi 135% tej szansy w grupie przyjmującej SAL. Wyniki te są statystycznie znamienne na korzyść indakaterolu.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względna (RB), oraz NNT.

Tabela 62.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji IND vs SAL (*INSIST*)

Parametr	IND 150 vs SAL
RB (95% CI)	1,11 (1,02; 1,21)
NNT (95% CI)	15 (9; 82)

Obliczone na podstawie wyników z badania *INSIST* korzyść względna wynosi 1,11 (95% CI: 1,02; 1,21). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących IND stanowi 111% tego prawdopodobieństwa w grupie SAL. Wartości NNT dla porównania wynosi 15 (95% CI: 9; 82). Zatem lecząc 15 pacjentów indakaterolem zamiast salmeterolem przez okres 12 tygodni, uzyska się 1 dodatkowy przypadek klinicznie istotnej poprawy stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla średniej zmiany wartości wskaźnika TDI po 12 tygodniach leczenia. Wyższy wynik oznaczał lepsze funkcjonowanie układu oddechowego. Za klinicznie istotną poprawę stopnia nasilenia duszności uznawano różnicę wynoszącą 1 punkt lub więcej (Mahler 2005).

Tabela 63.
Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 tygodniach leczenia, IND vs SAL (INSIST)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, (SD)*	MD [^] (95% CI)
INSIST (IIA)	IND 150	12 tyg.	509	2,78 (4,17)	0,64 (0,13; 1,15)
	SAL		523	2,14 (4,19)	

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Obliczona różnica średnich końcowych dla w/w punktu końcowego wynosi 0,64 (95%CI: 0,13; 1,15) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść indakaterolu. Jednak nie wykazano istotnej klinicznie poprawy duszności względem salmeterolu (zmiana o co najmniej 1 punkt).

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla średniej zmiany wartości wskaźnika TDI po 12 i 26 tygodniach leczenia. Wyższy wynik oznaczał lepsze funkcjonowanie układu oddechowego.

Tabela 64.
Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (INLIGHT 2)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, (SD)*	MD [^] (95% CI)
INLIGHT 2 (IIA)	IND 150	12 tyg.	303	2,37 (3,31)	0,75 (0,25; 1,25)
	SAL		296	1,62 (2,92)	
	IND 150	26 tyg.	297	2,28 (3,45)	0,23 (-0,31; 0,77)
	SAL		289	2,05 (3,23)	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych, w tym SD na podstawie przedziału ufności odczytanego z wykresu;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych z wykresu

W 12 tygodniu badania odnotowano większą zmianę w średniej wartości wskaźnika TDI względem wartości wyjściowej w grupie przyjmującej IND w porównaniu do grupy otrzymującej SAL. Obliczona różnica średnich zmian wynosi 0,75 (95% CI: 0,25; 1,25) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W 26 tygodniu badania odnotowano nieznacznie większą zmianę w średniej wartości wskaźnika TDI względem wartości wyjściowej w grupie

przyjmującej IND w porównaniu do grupy otrzymującej SAL. Obliczona różnica średnich zmian wynosi 0,23 (95% CI: -0,31; 0,77) i nie wykazuje znaczenia statystycznego.

Dodatkowo w publikacji zamieszczono informację, iż odnotowano istotną klinicznie poprawę stopnia nasilenia duszności (zmiana wyniku TDI o 1 lub więcej punktów) w obu grupach terapeutycznych. Odsetek pacjentów u których wskaźnik TDI wzrósł o ≥ 1 punkt był wyższy w grupie indakaterolu i kształtował się na poziomie od 56,6-60,5 % w porównaniu do grupy salmeterolu (48,7-53,6%).

8.6.4. Ocena aspektów choroby według pacjenta

W obu analizowanych próbach klinicznych (*INLIGHT 2*, *INSIST*) dokonano oceny różnych aspektów choroby związanych między innymi z wartością parametru PEF, odsetkiem dni ze złą kontrolą POChP oraz zmianą w średnim zapotrzebowaniu na leki doraźne (salbutamol).

Autorzy próby klinicznej *INLIGHT 2* poddali ocenie wartości parametru PEF (ang. *peak expiratory flow* - szczytowy przepływ wydechowy), który był mierzony rano oraz wieczorem. Dodatkowo, analizowano: odsetki dni bez objawów choroby, odsetek nocy bez przebudzeń, odsetek dni bez użycia salbutamolu, odsetek dni ze złą kontrolą POChP (oznaczenie w dzienniku prowadzonym przez pacjenta przynajmniej 2 z 5 objawów: kaszel, świsły, obecność/kolor plwociny lub duszności) oraz odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności. Parametry były rejestrowane przez pacjentów w prowadzonych przez nich dzienniczkach.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 65.
Punkty końcowe związane z wartością parametru PEF po 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N**	Średnia (SD)*	MD (95% CI)
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	Zmiana w średniej liczbie wzięć salbutamolu	IND 150	308	-1,3 (2,81)	-0,1 (-0,54; 0,34)
		SAL	307	-1,2 (2,80)	
	Zmiana w porannej wartości PEF (l/min)	IND 150	308	25,3 (47,7)	10,1 (2,55; 17,65)
		SAL	307	15,2 (47,8)	
	Zmiana w wieczornej wartości PEF (l/min)	IND 150	308	23,4 (49,1)	10,7 (2,94; 18,46)
		SAL	307	12,7 (49,1)	
	Odsetek dni bez objawów dziennych choroby	IND 150	308	10,5 (19,48)	1,6 (-1,48; 4,68)
		SAL	307	8,9 (19,45)	
	Odsetek dni z możliwością	IND 150	308	42,5 (30,71)	4,3 (-0,55; 9,15)

	wykonywania codziennych aktywności	SAL	307	38,2 (30,66)	0,8 (-3,68; 5,28)
	Odsetek nocy bez przebudzeń	IND 150	308	71,6 (28,26)	
		SAL	307	70,8 (28,38)	
	Odsetek dni bez użycia salbutamolu	IND 150	308	59,7 (45,28)	5 (-2,15; 12,15)
		SAL	307	54,7 (45,21)	
	Odsetek dni ze złą kontrolą POChP	IND 150	310	34,1 (32,04)^	0 (-5,04; 5,04)
		SAL	310	34,1 (32,04)^	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla indakaterolu zakres wynosił 306-310 pacjentów oraz 303-310 dla grupy salmeterolu). Oprócz punktu końcowego odsetek dni ze złą kontrolą POChP.

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż większą zmianę w porannej/wieczornej wartości PEF odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących indakaterol. Obliczone różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio: 10,1 (95% CI: 2,55; 17,65) oraz 10,7 (95% CI: 2,94, 18,46) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych obliczone różnice średnich zmian nie wykazały znamienności statystycznej.

Dodatkowo, w publikacji Korn 2011 zamieszczono informacje, iż odsetek dni bez konieczności użycia leku doraźnego po 12 tyg. leczenia był wyższy w grupie leczonej IND w porównaniu do grupy leczonej SAL. Uzyskana różnica wynosiła 4,4 (95% CI: 0,6; 8,2) i była znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,05$). Ponadto, różnica w średniej zmianie liczby wzięć salbutamolu na dobę była znamienna statystycznie na korzyść indakaterolu i wynosiła: -18 (95% CI: -0,36; 00), $p < 0,05$.

8.6.5. Zaostrzenia POChP

W badaniu *INLIGHT 2* analizowano zaostrzenia POChP po 26 tyg. leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach. Dane zaczerpnięte z protokołu dostarczonego przez firmę zlecającą.

Szczegółowe informacje na temat ww. punktu końcowego zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 66.
Zaostrzenia POChP podczas 26 tyg. leczenia; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Parametr	IND 150	SAL
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	Odsetek pacjentów bez zaostrzeń POChP po 6 msc. (95% CI)	80,4 (76,0; 84,9)	80,6 (73,7; 87,5)

	Hazard względny wystąpienia zaostrzeń choroby vs PL (95% CI)	0,78 (0,55; 1,12)	0,66 (0,45; 0,96)
	Wskaźnik częstości zaostrzeń na rok	0,68	0,69

Częstość występowania zaostrzeń POChP była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs SAL). Obliczony przez autorów badania *INLIGHT 2* hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń POChP w danym punkcie czasowym dla indakaterolu w porównaniu z placebo wynosił 0,78 (95% CI: 0,55; 1,12) i nie wykazywał znamienności statystycznej. Hazard względny dla SAL vs PL osiągnął istotność statystyczną, HR= 0,66 (95% CI: 0,45; 0,96), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń POChP w grupie SAL stanowiło 66% tego prawdopodobieństwa w grupie PL.

Tabela 67.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpienie zaostrzenie POChP podczas 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95%CI)
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	IND 150	330	60 (18,2)	1,23 (0,80; 1,89)
	SAL	333	51 (15,3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zaostrzeń POChP była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs SAL). Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla dwóch okresów obserwacji: krótkiego (*INSIST*) oraz długiego (*INLIGHT 2*). Analiza bezpieczeństwa dla krótkiego (12 tyg.) i długiego (26 tyg.) okresu obserwacji została oparta o następujące punkty końcowe:

- zgony (12 i 26 tyg.);
- rezygnacje z badania ogółem (12 i 26 tyg.);
- rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych (12 i 26 tyg.);
- rezygnacje z powodu nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (26 tyg.);
- utrata pacjentów w badania (26 tyg.);
- rezygnacje z powodu niezadowolenia z efektów leczenia (26 tyg.);
- działania niepożądane (12 i 26 tyg.);

- poważne działania niepożądane (12 i 26 tyg).

W przypadku eksperymentu (*INLIGHT 2*) ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

8.7.1. Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji

8.7.1.1. Zgony

W analizie *INSIST* jako punkt końcowy oceniano częstość występowania zgonów w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon – okres obserwacji 12 tyg.; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95%CI)*
<i>INSIST (IIA)</i>	IND 150	12 tyg.	560	2 (0,35)	2,01 (0,10; 119,05)
	SAL		563	1 (0,18)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji w próbie klinicznej *INSIST* odnotowano łącznie 3 przypadki zgonu (2 w grupie IND oraz 1 zgon w grupie SAL). Główną przyczyną zgonu w grupie leczonej IND był nagły zawał serca i niezdiagnozowany rak żołądka. Natomiast w grupie SAL pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej. Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego wynosi 2,01 (95%CI: 0,10; 119,05) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7.1.2. Rezygnacje z badania

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania indakaterolem lub salmeterolem (*INSIST*).

Tabela 69.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INSIST (IIA)</i>	Ogółem	IND 150	560	49 (8,8)	1,25 (0,79;1,99)
		SAL	563	40 (7,1)	
	Działania niepożądane	IND 150	560	21 (3,8)	1,65 (0,78; 3,62)
		SAL	563	13 (2,3)	
	Nieprawidłowości	IND 150	560	2 (0,4)	7,44 (0,46; 119,13)^

	w wynikach laboratoryjnych	SAL	563	0 (0,0)	1,01 (0,14; 7,16)^
	Niezadowolenie z efektów leczenia	IND 150	560	2 (0,4)	
		SAL	563	2 (0,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Obliczono metodą Peto

Odnotowano nieznacznie większy odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem oraz z innych powodów w grupie IND w porównaniu do grupy SAL. Obliczone dla tych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

8.7.1.3. Poważne działania niepożądane

Autorzy badania *INSIST* analizowali wystąpienie poważnych działań niepożądanych podczas 12 tygodniowego leczenia.

Tabela 70.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Poważne działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INSIST</i> (IIA)	Ogółem	IND 150	12 tyg.	559	20 (3,6)	1,27 (0,62; 2,64)
		SAL		562	16 (2,8)	
	Choroby serca	IND 150		559	6 (1,1)	3,04 (0,54; 30,88)
		SAL		562	2 (0,4)	
	Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	IND 150		559	4 (0,7)	0,50 (0,11; 1,88)
		SAL		562	8 (1,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie leczonej IND odnotowano nieznacznie wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych (3,6%) w porównaniu do grupy otrzymującej SAL (2,8%). Częstość występowania pozostałych poważnych działań niepożądanych również była niska. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

8.7.1.4. Działania niepożądane

W próbie klinicznej *INSIST* analizowano częstość występowania działań niepożądanych występujących, u co najmniej 1% pacjentów w każdej grupie terapeutycznej. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Działanie niepożądane/układ/narząd	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INSIST</i> (IIA)	Ogółem	IND 150	12 tyg.	559	189 (33,8)	1,02 (0,79; 1,31)
		SAL		562	188 (33,5)	
	Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	IND 150		559	59 (10,6)	0,87 (0,59; 1,29)
		SAL		562	67 (11,9)	
	Infekcje i zakażenia	IND 150		559	55 (9,8)	0,95 (0,63; 1,43)
		SAL		562	58 (10,3)	
	Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej	IND 150		559	35 (6,3)	1,23 (0,72; 2,11)
		SAL		562	29 (5,2)	
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	IND 150		559	33 (5,9)	0,87 (0,52; 1,44)
		SAL		562	38 (6,8)	
	Zaburzenia związane z układem nerwowym	IND 150		559	33 (5,9)	1,07 (0,63; 1,84)
		SAL		562	31 (5,5)	
	Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	IND 150		559	20 (3,6)	2,05 (0,90; 4,94)
		SAL		562	10 (1,8)	
	Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	IND 150		559	18 (3,2)	1,14 (0,54; 2,41)
		SAL		562	16 (2,8)	
	Choroby serca	IND 150		559	13 (2,3)	1,01 (0,43; 2,38)
		SAL		562	13 (2,3)	
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	IND 150		559	9 (1,6)	0,75 (0,28; 1,96)
		SAL		562	12 (2,1)	

Badanie	Działanie niepożądane/układ/narząd	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
	Zaburzenia naczyniowe	IND 150		559	9 (1,6)	1,52 (0,48; 5,21)
		SAL		562	6 (1,1)	
	Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	IND 150		559	8 (1,4)	1,01 (0,33; 3,10)
		SAL		562	8 (1,4)	
	Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	IND 150		559	7 (1,3)	0,64 (0,21; 1,81)
		SAL		562	11 (2,0)	
	Krew i układ limfatyczny	IND 150		559	6 (1,1)	1,50 (0,43; 5,22)^
		SAL		562	4 (0,7)	
	Zaburzenia psychiczne	IND 150		559	6 (1,1)	0,42 (0,13; 1,19)
		SAL		562	14 (2,5)	
	Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	IND 150		559	1 (0,2)	0,14 (0,00; 1,11)
		SAL		562	7 (1,2)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odnotowano porównywalny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz pozostałe działania niepożądane pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans dla analizowanych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

8.7.1.5. Parametry laboratoryjne i życiowe

W badaniu *INSIST* oceniono parametry laboratoryjne i życiowe u pacjentów leczonych indakaterolem lub salmeterolem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 72.
Parametry laboratoryjne i życiowe podczas 12 tyg. terapii z obliczonym OR; IND vs SAL (*INSIST*)

Badanie	Parametry laboratoryjne/życiowe	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>INSIST</i> (IIA)	Stężenie glukozy >9,99 mmol/l	IND 150	559	16 (2,9)	0,54 (0,27; 1,05)
		SAL	562	29 (5,3)	
	Stężenie potasu <3,0 mmol/l	IND 150	559	1 (0,2)	7,43 (0,15; 374,39)#
		SAL	562	0 (0,0)	

Częstość rytmu serca [^]	IND 150	559	1 (0,2)*	1,01 (0,06; 16,09)#
	SAL	562	1 (0,2)*	
Ciśnienie rozkurczowe [^]	IND 150	559	1 (0,2)*	0,37 (0,05; 2,63)#
	SAL	562	3 (0,5)*	
Ciśnienie skurczowe [^]	IND 150	559	1 (0,2)*	0,52 (0,05; 4,97)#
	SAL	562	2 (0,4)*	
Zwiększenie długości odstępu QTc>60 ms	IND 150	559	0 (0,0)	0,14 (0,00; 6,86)#
	SAL	562	1 (0,2)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Obliczono metodą Peto

[^]częstość rytmu serca: >130 bmp lub ≥ 120 bmp oraz wzrost o ≥ 15 bmp względem wartości początkowej; ciśnienie rozkurczowe: >115 mmHg lub ≥ 105 mm Hg oraz wzrost o ≥ 15 mmHg względem wartości początkowej; ciśnienie skurczowe: >200 mmHg lub ≥ 180 mmHg oraz 20 mmHg względem wartości początkowej.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz w parametrach życiowych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs SAL). Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków wydłużenia odstępu QTc > 500 ms.

8.7.2. Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji

8.7.2.1. Zgony

W analizie *INLIGHT 2* jako punkt końcowy oceniano częstość występowania zgonów w grupach terapeutycznych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans– okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n [^] (%)	OR (95%CI)*
<i>INLIGHT 2</i> (IIA)	IND 150	26 tyg.	330	1 (0,30)	7,46 (0,15; 375,80)
	SAL		333	0	

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą Peto

W trakcie trwania badania odnotowano wyłącznie 1 przypadek zgonu w grupie IND. Zgon był spowodowany zatrzymaniem akcji serca pacjenta. Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego wynosi 7,46 (95%CI: 0,15; 375,80) i nie wykazuje znamienności statystycznej. W badaniu zaznaczono, iż zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem.

8.7.2.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *INLIGHT 2* analizowano częstość rezygnacji z badania. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił w/w punkt końcowy.

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z obliczonym ilorazem szans dla 26-tygodniowego okresu obserwacji; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>INLIGHT 2 (II A)</i>	Ogółem	IND 150	26 tyg.	330	44 (13,2)	0,87 (0,55; 1,38)
		SAL		333	50 (15,0)	
	Działania niepożądanych	IND 150		330	18 (5,4)	1,14 (0,54; 2,44)
		SAL		333	16 (4,8)	
	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	IND 150		330	2 (0,6)	2,02 (0,10; 119,79)
		SAL		333	1 (0,3)	
	Niezadowolenie z efektów leczenia	IND 150		330	1 (0,3)	0,52 (0,05; 4,99)^
		SAL		333	2 (0,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto

W trakcie 26 tyg. okresu obserwacji odnotowano porównywalny odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (bez względu na przyczynę). Natomiast, zaobserwowano różnice w częstości rezygnacji ze względu na przyczynę. Najczęściej pacjenci rezygnowali z powodu działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

8.7.2.3. Utrata pacjentów z badania

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Liczby i odsetki pacjentów utraconych z okresu obserwacji podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)	OR (95% CI)*
<i>INLIGHT 2 (IIA)</i>	IND 150	26 tyg.	330	2 (0,6)	0,4 (0,04; 2,47)
	SAL		333	5 (1,5)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż podczas 26-tygodniowego okresu obserwacji w próbie klinicznej *INLIGHT 2* odnotowano tylko 2 przypadki utrat pacjentów z okresu obserwacji w grupie IND, natomiast w grupie otrzymującej SAL utracono 5 pacjentów. Obliczony iloraz szans wynosi 0,4 (95% CI: 0,04; 2,47) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7.2.4. Poważne działania niepożądane

W badaniu *INLIGHT 2* szczegółowej analizie poddano poważne działania niepożądane. Dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)	OR (95%CI)*
<i>INLIGHT 2</i> (IIA)	IND 150	26 tyg.	330	26 (7,8)	1,41 (0,73; 2,76)
	SAL		333	19 (5,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W analizie nie odnotowano znaczących różnic w występowaniu tego punktu końcowego między badanymi grupami. Poważne działania niepożądane najczęściej dotyczyły układu oddechowego (w tym pogorszenie POChP) oraz infekcji i zakażeń (w tym zakaże dróg oddechowych). Obliczony iloraz szans dla poważnych działań niepożądanych wynosi 1,41 (95%CI: 0,73; 2,76) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7.2.5. Parametry laboratoryjne

W próbie klinicznej *INLIGHT 2* podano ocenie parametry laboratoryjne (stężenie glukozy we krwi >9,99 mmol/l oraz stężenie potasu we krwi <3,0 mmol/l). Dane dotyczące punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Tabela 77.
Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano stężenie glukozy > 9,99 mmol/l oraz stężenie potasu we krwi < 3 mmol/l podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (*INLIGHT 2*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)	OR (95% CI)*
<i>INLIGHT 2</i> (IIA)	Stężenie glukozy >9,99 mmol/l	IND 150	26 tyg.	330	19 (5,8)	0,62 (0,32; 1,16)
		SAL		333	30 (9,0)	
	Stężenie potasu >3 mmol/l	IND 150		330	1 (0,3)	0,52 (0,05; 4,99)^
		SAL		333	2 (0,6)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono za pomocą metody Peto

Podczas 26 tyg. obserwacji odnotowano nieznacznie wyższy odsetek pacjentów w grupie SAL (9,0%) u których stężenie glukozy wynosi >9,99 mmol/l w porównaniu do grupy otrzymującej IND (5,8%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,62 (95% CI: 0,32; 1,16) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Łącznie odnotowano u 3 pacjentów stężenia potasu >3,0 mmol/l, u jednego pacjenta w grupie IND i oraz u 2 chorych w grupie SAL. Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,52 (95% CI: 0,05; 4,99) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7.2.6. Kaszel

W analizowanym badaniu oceniono epizody kaszlu, które wystąpiły w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.

Tabela 78.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody kaszlu wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (INLIGHT 2)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n [^] (%)	OR (95%CI)*
INLIGHT 2 (IIA)	IND 150	26 tyg.	330	8 (2,4)	0,89 (0,30; 2,65)
	SAL		333	9 (2,7)	

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można zauważyć, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy był porównywalny pomiędzy badanymi grupami terapeutycznymi. Obliczony iloraz szans wynosi 0,89 (95% CI: 0,30; 2,65) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Dodatkowo autorzy badania INLIGHT 2 obserwowali epizody kaszlu po podaniu leku. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody kaszlu po podaniu leku wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (INLIGHT 2)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)	OR (95%CI)*
INLIGHT 2 (IIA)	IND 150	26 tyg.	330	58 (17,6)	23,46 (7,48; 117,94)
	SAL		333	3 (0,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody kaszlu po podaniu leku był wyższy w grupie IND w porównaniu do SAL. Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 23,46 (95% CI: 7,48; 117,94) co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego u osób leczonych IND jest 23,46 razy większa od tej szansy w grupie otrzymującej SAL. Wyniki te są znamienne statystycznie na korzyść salmeterolu.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNH.

Tabela 80.
Obliczony parametr NNH (INLIGHT 2)

Parametr	IND 150 vs SAL
NNH (95% CI)	6 (5; 8)

Obliczona wartość NNH wyniosła 6 (95% CI: 5, 8). Oznacza to, iż lecząc 6 pacjentów indakaterolem przez okres 26 tyg. zamiast salmeterolem, trzeba spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku epizodu kaszlu po podaniu leku.

Autorzy opracowania zaznaczają, iż u większości przypadków kaszel rozpoczynał się w ciągu 15 s od podania leku i trwał średnio 12 sekund. Kaszel nie był związany z wystąpieniem skurczu oskrzeli, ze wzrostem rezygnacji z badania lub utratą skuteczności związaną z podaniem leków rozszerzających płuca. Tylko 2 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu kaszlu, lecz żaden z nich nie otrzymał indakaterolu.

8.7.2.7. Działania niepożądane

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej.

Tabela 81.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (INLIGHT 2)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
INLIGHT 2 (IIA)	Ogółem	IND 150	26 tyg.	330	169 (51,2)	1,25 (0,9; 1,72)
		SAL		333	152 (45,6)	
	Pogorszenie POChP	IND 150		330	60 (18,2)	1,23 (0,80; 1,89)
		SAL		333	51 (15,3)	
	Zapalenie nosogardzieli	IND 150		330	24 (7,3)	0,82 (0,45; 1,50)
		SAL		333	29 (8,7)	
	Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych	IND 150		330	14 (4,2)	4,87 (1,34; 26,64)
		SAL		333	3 (0,9)	
	Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	IND 150		330	10 (3,0)	3,44 (0,87; 19,58)
		SAL		333	3 (0,9)	
	Zakażenia	IND 150		330	9 (2,7)	0,69 (0,26; 1,77)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
	dolnych dróg oddechowych	SAL		333	13 (3,9)	0,58 (0,19; 1,62)
	Bóle pleców	IND 150		330	7 (2,1)	
		SAL		333	12 (3,6)	
	Zwiększenie długości odstępu QTc > 60 ms.	IND 150		330	1 (0,30)	1,01 (0,06; 16,17)^
		SAL		333	1 (0,30)	
	Tachykardia	IND 150		330	1 (0,30)	1,01 (0,06; 16,17)^
		SAL		333	1 (0,30)	
	Drżenia	IND 150		330	1 (0,30)	7,46 (0,15; 375,80)^
		SAL		333	0	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono za pomocą metody Peto

Dane zamieszczone w powyższej tabeli pozwalają zauważyć, że wśród pacjentów zarówno z grupy stosującej indakaterol jak i salmeterol najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli.

Obliczony iloraz szans dla bakteryjnych zakażeń dróg oddechowych wynosi 4,87 (95% CI: 1,34; 26,64), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 4,87 razy większa w grupie IND od analogicznej szansy w grupie leczonej SAL.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNH.

Tabela 82.
Obliczony parametr NNH; IND vs SAL (INLIGHT 2)

Parametr	IND 150 vs SAL
NNH (95% CI)	30 (17; 96)

Obliczona wartość parametru NNH była równa 30 (95% CI: 17, 96), a zatem lecząc 30 pacjentów indakaterolem w dawce 150 µg/dzień zamiast salmeterolem przez okres 12 tyg., dojdzie do wystąpienia 1 dodatkowego przypadku bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych.

Na podstawie wysokiej górnej granicy przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyników.

Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych występowały częściej w grupie leczonej IND, przy czym jak zaznaczają autorzy opracowania miały one zazwyczaj charakter łagodny lub umiarkowany.

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamienności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

9. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

9.1. Cel

Na rzeczywistą efektywność leku w praktyce, poza skutecznością kliniczną, wpływają dodatkowe czynniki, związane zarówno ze specyfiką leczonego schorzenia, jak i technologii medycznej. W leczeniu choroby przewlekłej, jaką jest POChP, szczególne znaczenie ma stosowanie się pacjentów do reżymu terapeutycznego (tj. regularne stosowanie leków w zaleconych dawkach i o właściwych porach) oraz – w przypadku leków wziewnych – umiejętność właściwego stosowania inhalatora. Nie bez znaczenia dla wymienionych czynników są więc takie cechy związane z ocenianym produktem leczniczym jak: zalecana częstość dawkowania i typ inhalatora.

Dla optymalnej skuteczności leku, inhalator powinien dostarczać stałe dawki preparatu oraz musi być łatwy dla pacjentów w użyciu. Inhalatory różnią się między sobą wieloma parametrami technicznymi, wielkością i charakterem depozycji płucnej oraz skutecznością kliniczną inhalowanych leków. Nieprawidłowe posługiwanie się inhalatorem może prowadzić do dostarczania suboptymalnych dawek leku do dolnych dróg oddechowych, skutkując negatywnym wpływem na poziom kontroli objawów. Z wyników opublikowanego w 2008 roku przeglądu systematycznego (*Lavorini 2008*) wynika, że przy inhalatorach typu DPI dotąd stosowanych w astmie i POChP, częstość nieprawidłowego stosowania może być bardzo wysoka – od 4 do nawet 94% pacjentów, w zależności od rodzaju inhalatora i metody oceny [1]. Poza umiejętnością obsługi inhalatora, właściwościami aerozolu i stopniem depozycji leku z inhalatora, ważnym parametrem wpływającym na rzeczywistą skuteczność leczenia inhalacyjnego jest szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow rate*). Odpowiednio wysokie wartości PIF decydują o stopniu depozycji leku w drogach oddechowych [2].

Oba wyżej opisane aspekty (tj. częstość dawkowania i inhalator) odróżniają produkt leczniczy Onbrez Breezhaler® od innych, obecnie refundowanych leków z grupy LABA: Onbrez Breezhaler®, ze względu na 24-godzinny czas działania, podawany jest 1 raz dziennie (salmeterol i formoterol wymagają dwukrotnego przyjmowania w ciągu doby), ponadto lek dostępny jest w łatwym do stosowania i zapewniającym prawidłową depozycję płucną inhalatorze Breezhaler®.

Dodatkową, krótką analizę efektywności praktycznej przeprowadzono w celu weryfikacji wartości znaczenia uproszczenia schematu dawkowania (raz dziennie) oraz rodzaju inhalatora (Breezhaler®) na praktyczne aspekty leczenia POChP, takie jak stosowanie się pacjentów do zaleceń, łatwość i prawidłowość posługiwanie się inhalatorem oraz obiektywne wskaźniki prawidłowości inhalacji, takie jak szczytowy przepływ wydechowy.

9.2. Wyszukiwanie publikacji

Badania oceniających wpływ schematu dawkowania (raz dziennie vs częściej) i cech inhalatora Breezhaler® na praktyczne aspekty leczenia POChP wyszukano w ramach szybkiego przeglądu w bazie PubMed. Do bazy wprowadzano słowa kluczowe takie jak: *inhaler**, *Breezhaler*, *Concept1*, w połączeniu z (*chronic AND obstruct**) i *COPD*. Zakres czasowy wyszukiwania ograniczono do lat 2008 – 2013.

9.3. Wyniki

W ramach szybkiego wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje umożliwiające weryfikację praktycznych korzyści z zastąpienia salmeterolu i formoterolu stosowaniem leku Onbrez Breezhaler® u pacjentów z POChP w zakresie skuteczności praktycznej:

- Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ częstości podawania leków wziewnych w POChP na stosowanie się pacjentów do zaleceń dawkowania – tzw. *adherence* (Toy 2011) [3];
- Dwie publikacje opisujące badania oceniające parametry inhalatora Breezhaler® (Pavkov 2008, Pavkov 2010) [4,5].

Wpływ schematu podawania na przestrzeganie zaleceń przez pacjentów z POChP

Obserwacyjne badanie retrospektywne Toy 2009 przeprowadzono w oparciu o dane z amerykańskiego rejestru ubezpieczeniowego z lat 1999-2006. Analizowano zużycie leków z grup LABA, LAMA i SAMA w populacji wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z POChP, w rocznym okresie obserwacji. Częstość przyjmowania leków sklasyfikowano w oparciu o zalecenia FDA jako podawane 1, 2, 3 lub 4 razy dziennie. Stopień stosowania się pacjenta do zaleceń (*adherence*) mierzono metodą PDC (*Proportion of Days Covered*). Wskaźnik PDC oznacza proporcję dni w analizowanym okresie (tu: w roku), dla których została wykupiona właściwa liczba dziennych dawek leku. Ocenie podlegały ponadto: zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej i koszty leczenia [3].

Kryteria włączenia do analizy spełniło 55 076 pacjentów. W zakresie parametru *adherence* odnotowano silny związek pomiędzy schematem dawkowania a PDC. W największym stopniu do zaleceń stosowali się pacjenci stosujący lek dawkowany 1 raz dziennie (średnia PDC: 43,3%), gorzej pacjenci przyjmujący leki wymagające dawkowania 2, 3 i 4 razy dziennie (odpowiednio: 37,0%, 30,2% i 23,0%). Opisany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Wyższy poziom *adherence* związany był ze zmniejszeniem zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej i prognozowanym ograniczeniem kosztów leczenia POChP o 2,2% [3].

Według informacji zawartych w dyskusji wyników, rezultaty cytowanego badania były zgodne z innymi, cytowanymi przez autorów badaniami, oceniającymi analogiczne zależności u pacjentów cierpiącymi na inne choroby przewlekłe (np. nadciśnienie), jak również wynikami badań oceniających stopień *adherence* w leczeniu poszczególnymi lekami wziewnymi w POChP [3].

Prawidłowość i łatwość inhalacji przy użyciu inhalatora Breezhaler®

Parametry determinujące prawidłową depozycję leku z inhalatora Breezhaler® opisano w 2 publikacjach: Pavkov 2008 i Pavkov 2010. Publikacja Pavkov 2008 opisuje wyniki badania

przekrojowego oceniającego szczytowy przepływ wydechowy (PIFR - *peak expiratory flow rate*) w grupie 26 pacjentów. Publikacja *Pavkov 2010* opisuje wyniki tego samego badania oraz: wyniki testów wytrzymałości inhalatora, dane z badań III fazy (rejestracyjnych; >6000 pacjentów z POChP łagodną do bardzo ciężkiej) w zakresie częstości skarg pacjentów dotyczących działania inhalatora oraz badanie *in vitro* oceniające zależność dostarczonej dawki od przepływu wydechowego.

W badaniach rejestracyjnych (III fazy) prospektywnie oceniana częstość skarg pacjentów dotyczących działania inhalatora Breezhaler® wynosiła <0,03% (21 skarg na 90 000 używanych inhalatorów). W żadnym przypadku badania techniczne nie potwierdziły wadliwego działania inhalatora [5].

W przekrojowym badaniu *Pavkov 2008* wzięło udział 26 pacjentów z POChP w zróżnicowanych stadiach zaawansowania – od łagodnej do bardzo ciężkiej. W trakcie stosowania inhalatora Concept1 (Breezhaler®) oceniono szczytowy przepływ wydechowy (PIFR - *peak expiratory flow rate*) – maksymalna wartość uzyskana w 3 próbach, *inhaled volume* i czas trwania inhalacji. Z wyjątkiem jednej osoby u wszystkich badanych (96% pacjentów), uzyskano PIFR ≥ 60 l/min (opór przepływu >18 cm H₂O); średnia PIFR: 94,8 l/min. Średnia objętość *inhaled volume* w badanej próbie wyniosła 1,92 l (zakres: 0,9 – 3,3 l), średni czas trwania inhalacji – ok. 2 sekund [4,5].

W innym badaniu przebadano wytrzymałość inhalatora na wibracje, wstrząsy i upuszczenie, zgodnie z normą ISO 20072. Wszystkie dawki pozostały w przedziale $\pm 25\%$ dawki docelowej. W najostrzejszym teście wytrzymałości (*drop test*) nie odnotowano wpływu na dostarczaną dawkę leku [5].

W badaniu *in vitro* średnia dawek dostarczonych dla przepływu wydechowego ≥ 50 l/min mieściła się w zakresie od 120 do 134 μg dla indakaterolu w dawce 150 μg oraz w zakresie 248 do 271 μg dla indakaterolu w dawce 300 μg . Przy wartościach przepływu wydechowego w zakresie 50-100 l/min średnia masa cząstek drobnych (<4,7 μm średnicy) mieściła się w zakresie od 38 do 48 μg dla indakaterolu w dawce 150 μg oraz w zakresie od 85 do 106 μg dla indakaterolu w dawce 300 μg [5].

Z wyników badań przedstawionych w badaniach *Pavkov 2008* i *Pavkov 2010* wynika, że Breezhaler® jest inhalatorem niskooporowym, właściwym do stosowania w szerokiej populacji pacjentów z POChP, umożliwiającym dostarczenie stabilnej dawki i frakcji cząstek drobnych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i przepływu wydechowego. W badaniach inhalator Breezhaler® wykazuje szereg cech „idealnego” inhalatora, a jego kluczową zaletą, odróżniającą od większości dostępnych inhalatorów, jest dostarczanie przez urządzenie informacji zwrotnej, pozwalającej ocenić prawidłowość inhalacji (świsł w trakcie prawidłowej inhalacji, wyczuwalny smak, przezroczystość kapsułki). Opisane testy dowiodły wytrzymałości urządzenia oraz stabilności dostarczanych dawek indakaterolu w populacji pacjentów z POChP [5].

9.4. Wnioski

Oceniany produkt leczniczy (Onbrez Breezhaler®), poza skuteczną klinicznie substancją czynną, charakteryzuje się dodatkowymi cechami istotnymi dla skuteczności w rzeczywistej praktyce klinicznej: wymaga tylko jednokrotnego podania (w przeciwieństwie do dwukrotnego podawania salmeterolu i formoterolu) oraz dostępny jest w niskooporowym, proszkowym inhalatorze Breezhaler®, wykazującym szereg cech „idealnego inhalatora”.

W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono następujące dowody naukowe:

- W badaniu obserwacyjnym *Toy 2009*, obejmującym dużą populację pacjentów (N=55 076) wykazano silny związek pomiędzy schematem dawkowania a stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń dawkowania (*adherence*). W największym stopniu do zaleceń stosowali się pacjenci stosujący lek dawkowany 1 raz dziennie (średnia PDC: 43,3%), a istotnie gorzej ($p < 0,0001$) pacjenci przyjmujący leki wymagające dawkowania 2, 3 i 4 razy dziennie (odpowiednio: 37,0%, 30,2% i 23,0%). Wyższy poziom *adherence* związany był ze zmniejszeniem zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej i prognozowanym ograniczeniem kosztów leczenia POChP o 2,2% [3].
- Częstość skarg pacjentów dotyczących działania inhalatora Breezhaler® notowana w badaniach rejestracyjnych (III fazy), opisana w publikacji *Pavkov 2010*, była bardzo niska ($< 0,03\%$; 21 skarg na 90 000 używanych inhalatorów) [5].
- Z wyników klinicznych badań przekrojowych i badania *in vitro* przedstawionych w publikacjach *Pavkov 2008* i *Pavkov 2010* wynika, że niskooporowy inhalator Breezhaler® w szerokiej populacji pacjentów z POChP (od łagodnej do bardzo ciężkiej postaci choroby) umożliwia dostarczenie stabilnej dawki i frakcji cząstek drobnych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i przepływu wydechowego. Opisane testy dowiodły wytrzymałości urządzenia oraz stabilności dostarczanych dawek indakaterolu w populacji pacjentów z POChP, ponadto w publikacji *Pavkov 2010* wskazuje się na dostarczanie przez urządzenie informacji zwrotnej, pozwalającej ocenić prawidłowość inhalacji (dźwięk, smak, możliwość oceny wzrokowej), jako na istotną, charakterystyczną cechę inhalatora Breezhaler®, ułatwiającą prawidłowe wykonywanie inhalacji [4,5].
- W badaniu wtórnym wysokiej jakości (przegląd systematyczny *Lavorini 2008*) wykazano, że nieprawidłowe stosowanie inhalatora jest częstym problemem w leczeniu POChP i astmy, który może dotyczyć nawet ponad 90% pacjentów [1].

W związku z potwierdzonymi w badaniach problemami pacjentów ze stosowaniem innych inhalatorów, pozytywnym związkiem mniejszej liczby wymaganych dawek dziennych ze stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń (*adherence*) oraz wykazanymi korzystnymi parametrami inhalatora Breezhaler®, uzasadniony jest wniosek, że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna indakaterolu, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wysoką efektywność leku Onbrez Breezhaler® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji jaką jest indakaterol stosowany w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych raz na dobę w dawce 150 µg lub 300 µg poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku Onbrez Breezhaler® w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 17 września 2013 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

10.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu Onbrez Breezhaler® (indakaterol).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Onbrez Breezhaler® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6], aktualnego PSUR.

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Mając

na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

10.3. Ocena na podstawie ChPL Onbrez Breezhaler® [3]

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Onbrez Breezhaler® dokonano zestawienia działań niepożądanych, które pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli zaprezentowano najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem indakaterolu zarejestrowane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Tabela 83.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem indakaterolu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego

Układ/narząd/działania niepożądane	Częstość występowania	
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej-gardłowej, Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Cukrzyca i hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Parestezje
Zaburzenia serca	-	Migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła, wodnista wydzielina z nosa	Paradoksalny skurcz oskrzeli
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Bóle mięśni bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd/wysypka

¹ po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanym rozmiarze. W takim przypadku oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie jest do końca możliwe. W związku, z czym częstość została określona na podstawie doświadczenia z badań klinicznych

Najczęstsze działania niepożądane przy stosowaniu zalecanych dawek to: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,2%), kaszel (8,2%), bóle głowy (3,7%) i skurcze mięśni (3,5%). Działania te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a częstość ich występowania zmniejszyła się podczas kontynuowania terapii.

Podkreślono, iż w fazie III badań klinicznych zaobserwowano sporadyczny kaszel (17-20% pacjentów), który pojawiał się zazwyczaj 15 sekund po inhalacji i utrzymywał się średnio 5 sekund. Częściej występował u kobiet niż mężczyzn oraz aktywnych palaczy. Kaszel był dobrze tolerowany i nie prowadził do przerwania udziału pacjenta w badaniu przy zastosowaniu zalecanych dawek (kaszel jest objawem POChP i tylko 8,2% pacjentów zgłaszało kaszel jako działanie niepożądane). Ponadto, nie stwierdzono wystarczających dowodów potwierdzających, że występujący po inhalacji leku kaszel jest związany ze skurczem oskrzeli, zaostreniem, pogorszeniem choroby lub utratą skuteczności.

Przedawkowanie indakaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptora beta₂: tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii.

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania indakaterolu.

Tabela 84
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu Onbrez Breezhaler®

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
Astma	Produkt Onbrez Breezhaler® nie należy stosować w leczeniu astmy z powodu braku wyników długoterminowego stosowania tego leku w astmie. Stosowanie w astmie długo działających agonistówreceptorów beta ₂ -adrenergicznych może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą.
Nadwrażliwość	Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne (szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy, pokrzywka, wysypka skórna), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i zastosować alternatywne leczenie.
Paradoksalny skurcz oskrzeli	W razie wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, który może zagrażać życiu pacjenta należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Onbrez Breezhaler® i zastąpić go alternatywnym sposobem leczenia.
Pogorszenie przebiegu choroby	Produkt Onbrez Breezhaler® nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli. W przypadku pogorszenia przebiegu POChP podczas leczenia produktem należy ponownie ocenić stan pacjenta i zastosowany schemat leczenia POChP. Nie należy zwiększać dawki dobowej leku (>300 mg).
Działanie układowe	Należy zachować ostrożność stosując indakaterol u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy z reguły nie odpowiadają na leczenie agonistami receptorów beta ₂ -adrenergicznych.
Działanie na układ sercowo-naczyniowy	W przypadku wystąpienia zwiększenia częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując długo działających agonistów receptorów beta ₂ -adrenergicznych u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów, u których stosowane są produkty lecznicze wpływające na długość odstępu QT.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
Hipokaliemia	Agoniści receptora beta ₂ mogą u niektórych pacjentów wywoływać istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przejściowe i nie wymaga stosowania suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię, która może zwiększać podatność na wystąpienie arytmii serca.
Hiperglikemia	Inhalacja dużych dawek agonistów receptora beta ₂ -adrenergicznego może powodować zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. W przypadku rozpoczęcia leczenia produktem Onbrez Breezhaler® u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w surowicy.

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją.

Tabela 85
Interakcje produktu Onbrez Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z IND	Opis interakcji
Leki sympatykomimetyczne	Jednoczesne podawanie innych leków sympatykomimetycznych może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych produktu Onbrez Breezhaler®
Leki blokujące receptory beta adrenergiczne	Leki te mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptora beta ₂ . Nie należy zatem stosować leków razem. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.
Pochodne metyloksantyn, steroidy lub leki moczopędne nie oszczędzające potas	Leki mogą nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptora beta ₂ , dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania.

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) oraz *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl/>].

Na stronie EMA zamieszczono dokumenty, w których podano informacje odnośnie zmian z zakresu bezpieczeństwa jakie powinny zostać uwzględnione w ChPL. Komunikaty zostały wydane na podstawie raportu PSUR przedstawionego przez Firmę Novartis. Według CHMP należy zaktualizować punkt 4.4 w ChPL (specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) o informacje na temat poważnych działań niepożądanych związanych z astmą, jakie obserwowano po zastosowaniu długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych w zakresie

[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]

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

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

[Redacted text block]

10.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie pierwotnych badań klinicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTM kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, które mogłyby zostać włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono, więc randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone na jak najliczniejszej populacji pacjentów oraz z długim horyzontem czasowym, (>20 tyg.) w których bezpośrednio porównano bezpieczeństwo indakaterolu (IND) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego. Ocenie poddano jedynie wyniki dla dawki IND zgodnej z rejestracją tj. 150 lub 300 µg. Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

Badania dla krótkiego czasu obserwacji (26 tyg. obserwacji):

- *INHANCE* [17]
- *INLIGHT 2* [18].
- *SHINE* [19]

Badania dla długiego czasu obserwacji (56 tyg. obserwacji):

- *INDORSE* [20];
- *INVOLVE* [21]

Dodatkowo odnaleziono publikację *Van de Maele 2010* [22], opisującą randomizowane badanie kliniczne oceniające parametry życiowe po zastosowaniu indakaterolu w dawce 300 µg podawanego raz dziennie lub placebo. Okres obserwacji wynosił 14 dni. Ze względu, iż indakaterol może wywierać działanie na układ sercowo-naczyniowy, postanowiono uwzględnić wyniki ww. badania.

Badania *INVOLVE* oraz *INLIGHT 2* zostały włączone do analizy głównej raportu. Natomiast w publikacji *Donohue 2010* przedstawiono wyniki dla II fazy badania *INHANCE* w którym porównywano indakaterol w dawkach 150 µg, 300 µg z placebo po 26 tygodniach badania. Badanie *INDORSE* stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, która stanowiła fazę *extension* również do eksperymentu *INHANCE*.

10.6.1. Krótki okres obserwacji

Do analizy bezpieczeństwa w krótkim okresie obserwacji włączono 4 badania RCT (*INLIGHT 2*, *INHANCE*, *SHINE* i *van de Maele 2010*). Wszystkie analizowane badania stanowią wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Do eksperymentów klinicznego włączono pacjentów z POChP którzy spełniali następujące kryteria: chorzy ≥ 40 r.ż. obu płci ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej POChP (sklasyfikowaną wg wytycznych GOLD), z paleniem tytoniu przynajmniej 10 lub 20 paczkolet „pack-years” w wywiadzie, wartość FEV_1 $< 80\%$ i 30% od prawidłowej przewidywalnej wartości wskaźnika. Średnia wieku pacjentów we wszystkich włączonych badaniach wynosiła około 60 lat. Średni czas trwania POChP wynosił około 7 lat.

Należy nadmienić, iż głównym założeniem doniesienia naukowego *Van de Maele 2010* była ocena parametrów życiowych po zastosowaniu indakaterolu w dawce 300 μg podawanego raz dziennie lub placebo.

Wszystkie wyniki z analizowanych randomizowanych badań klinicznych zostały przedstawione w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych.

Zgony

W analizowanych próbach klinicznych oceniono częstość występowania zgonów podczas 26 tyg. okresu obserwacji. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 86
Zgony w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (*INHANCE*, *INLIGHT 2*, *SHINE*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zgony									
<i>INLIGHT 2</i>	333	1	0,3	-			335	3	0,9
<i>INHANCE</i>	416	1	0,3	416	0	0	418	0	0
<i>SHINE</i>	476	2	0,4	-			232	0	0

W trakcie 26 tygodniowego okresu obserwacji w badaniach *INLIGHT 2*, *INHANCE* i *SHINE* odnotowano niski odsetek zgonów, który wynosił od 0,3 do 0,4 % w grupie indakaterolu niezależnie od dawki. W badaniu *Van de Maele 2010* nie odnotowano zgonów.

Rezygnacje z badania

W analizowanych próbach klinicznych oceniono rezygnacji z badań podczas 26 tyg. leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano rezygnacje z badania.

Tabela 87
Rezygnacje z badań w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INHANCE, INLIGHT 2, SHINE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Rezygnacje z badania ogółem									
<i>INLIGHT 2</i>	330	44	13,2	-			335	70	20,9
<i>INHANCE</i>	416	95	22,8	416	77	18,5	418	131	31,3
<i>SHINE</i>	477	56	11	-			234	45	19,2
Rezygnacje z badania z powodu ciężkich działań niepożądanych									
<i>SHINE</i>	477	11	2,3	-			234	3	1,3
Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych									
<i>INLIGHT 2</i>	330	18	5,4	-			335	13	3,9
<i>INHANCE</i>	416	29	7,0	416	26	6,3	418	46	11,0
<i>SHINE</i>	477	23	4,8	-			234	10	4,3
Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia									
<i>INLIGHT 2</i>	330	1	0,3	-			335	0	0
<i>INHANCE</i>	416	4	1,0	416	9	2,2	418	17	4,1
<i>SHINE</i>	477	8	1,7	-			234	8	3,4

Częstość rezygnacji z badania wahała się od 11% do 22,8% w grupie indakaterolu, natomiast w grupie placebo odsetek ten był znacznie wyższy i wynosił 19,2% do 31,3%. Rezygnacje z powodu wystąpienia działań niepożądanych były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

W badaniu INHANCE odnotowano przypadki wystąpienia rezygnacji pacjentów z powodu pogorszenia POChP odpowiedni po 7 pacjentów w grupach indakaterolu (150 i 300 µg) oraz 11 pacjentów w grupie placebo.

Ciężkie działania niepożądane

We włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa eksperymentach klinicznych oceniono częstość występowania ciężkich działań niepożądanych podczas 26 tyg. leczenia.

Tabela 88
Ciężkie działania niepożądane w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL
(*INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Ciężkie działania niepożądane ogółem									
<i>INLIGHT 2</i>	330		8,8		-		335		7,8
<i>INHANCE</i>	416	35	8,4	416	32	7,7	418	35	8,4
<i>SHINE</i>	476	26	5,5		-		232	13	5,6
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	3	5,9	53	1	1,9
Ciężkie pogorszenie POChP									
<i>INHANCE</i>	416	11	2,6	416	7	1,7	418	10	2,4
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	1	2,0	53	0	0
Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe poważne działania niepożądane (CCV)									
<i>SHINE</i>	476	6	1,3		-		232	1	0,4

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane po 26 tyg. leczenia był porównywalny pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych po 26 tygodniach.

Tabela 89
Działania niepożądane w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL
(*INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Działania niepożądane ogółem									
<i>INLIGHT 2</i>	330	169	51,2		-		335	156	46,6
<i>INHANCE</i>	416	277	66,6	416	273	65,6	418	266	63,6
<i>SHINE</i>	476	291	61,1		-		232	134	57,8
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	10	19,6	53	12	22,6

Pogorszenie POChP									
INLIGHT 2	330	60	18,2	-			335	65	19,4
INHANCE	416	73	17,5	416	76	18,3	418	91	21,8
SHINE	476	153	32,1	-			232	134	57,8
Van de Maele 2010	-			51	1	2,0	53	2	3,8
Infekcje górnych dróg oddechowych									
INHANCE	416	35	8,4	416	27	6,5	418	31	7,4
SHINE	476	32	6,7	-			232	13	5,6
INLIGHT 2	330	24		-			335	12	
Infekcje dolnych dróg oddechowych									
INLIGHT 2	330	9	2,7	-			335	8	2,4
SHINE	476	15	3,2	-			232	5	2,2
Zapalenie nosogardzieli									
INLIGHT 2	330	24	7,3	-			335	21	6,3
INHANCE	416	33	7,9	416	39	9,4	418	36	7,4
SHINE	476	35	7,4	-			232	23	9,9
Ból głowy									
INHANCE	416	28	17,5	416	18	4,3	418	14	3,3
SHINE	476	153	32,1	-			232	134	57,8
Van de Maele 2010	-			51	3	5,9	53	1	1,9
Ból pleców									
INLIGHT 2	330	7	2,1	-			335	6	1,8
SHINE	476	11	2,3	-			232	5	2,2
Tachykardia									
INHANCE	416	-	1,2	416	-	0,2	418	-	0,7
Nadciśnienie									
Van de Maele 2010	-			51	1	2,0	53	1	1,9

Ból gardła								
SHINE	476	7	1,5	-	232	7	3,0	
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych								
SHINE	476	11	2,3	-	232	7	3,0	
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego								
SHINE	476	13	2,7	-	232	13	5,6	
Poważne, niekorzystne incydenty sercowo-naczyniowe (MACE)								
SHINE	476	2	0,4	-	232	0	0	

Częstość występowania większości działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wśród pacjentów zarówno z grupy stosującej indakaterol jak i placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było pogorszenie POChP oraz ból głowy, które znacznie częściej występowały w grupie placebo.

Kaszel

W analizowanych eksperymentach klinicznych oceniono częstość występowania kaszlu jako działania niepożądanego oraz kaszlu występującego po podaniu leku podczas 26 tyg. leczenia. Szczegółowe informacje w tabeli poniżej.

Tabela 90. Kaszel jako działanie niepożądane oraz kaszel po podaniu leku w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Kaszel									
INLIGHT 2	330	8	2,4	-	-	-	335	13	3,9
INHANCE	416	30	7,2	416	30	7,2	418	28	6,7
SHINE	476	8	3,4	-	-	-	232	38	8,0
Van de Maele 2010	-	-	-	51	2	3,9	53	1	1,9
Kaszel po podaniu leku									
INLIGHT 2	330	58	17,6	-	-	-	335	9	2,59
INHANCE	416	69	16,6	416	89	21,3	418	10	2,4

Częstość występowania kaszlu była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Dodatkowo, w analizowanych badaniach oceniono kaszel 5 minut po podaniu leku podczas wizyt. Zaobserwowano znacznie więcej przypadków analizowanego punktu końcowego w grupach otrzymujących IND w porównaniu do grupy PL zarówno po 26 leczenia. Jednak, autorzy prób klinicznych podkreślają, iż kaszel miał charakter przemijający i zazwyczaj rozpoczynał się

w czasie 15 s od wziewu indakaterolu, przy czym, mediana czasu trwania wynosiła tylko 12 s lub mniej i nie wpływała na zmniejszenie skuteczności klinicznej indakaterolu. Ponadto, kaszel nie wydaje się być uciążliwy dla pacjenta, ponieważ nie powoduje przerwania leczenia oraz nie stanowi żadnego zagrożenia ze strony bezpieczeństwa leku.

Parametry laboratoryjne i życiowe

We włączonych do niniejszej analizy badaniach klinicznych oceniono parametry laboratoryjne oraz życiowe. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 91.
Ocena parametrów życiowych podczas 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL,
IND 300 vs PL (*INHANCE, INLIGHT 2, Van de Maele 2010*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zwiększenie odstępu QTc>60 ms									
<i>INLIGHT 2</i>	330	1		-			335	0	0
<i>INHANCE</i>	416		0,2	416		0,2	418		0,7
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	1	0	53	1	1,9
Wydłużenie odstępu QTc>450/470 ms									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	3	5,9	53	3	5,7
Zwiększenie długości odstępu QTc<30 ms									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	41	80,4	53	51	96,2
Zwiększenie długości odstępu QTc>450/470 ms									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	10	19,6	53	1	1,9
Prawidłowy wynik w zapisie EKG									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	28	54,9	53	34	64,2
Klinicznie nieistotne nieprawidłowości w zapisie EKG									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	23	45,1	53	19	35,8
Częstość rytmu serca >40<90 bmp									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	36	70,6	53	33	62,3
Częstość rytmu serca ≥90 bmp									
<i>Van de Maele 2010</i>		-		51	15	29,4	53	20	37,7

Ciśnienie rozkurczowe krwi ≤ 50 mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	15	29,4	53	20	37,7
Ciśnienie rozkurczowe krwi $>50 <90$ mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	27	52,9	53	26	49,1
Ciśnienie rozkurczowe krwi ≥ 90 mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	23	45,1	53	24	45,3
Ciśnienie skurczowe krwi ≤ 90 mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	0	0	53	1	1,9
Ciśnienie skurczowe krwi $> 90 < 140$ mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	18	35,3	53	19	35,8
Ciśnienie skurczowe krwi ≥ 140 mmHg							
Van de Maele 2010	-	51	33	64,7	53	33	62,3

Częstość występowania nieprawidłowości w parametrach życiowych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi zarówno po 26 tyg. obserwacji.

Dodatkowo, analizując wyniki badania *Van de Maele 2010* można stwierdzić, iż wydłużenie odstępu QTc $>450/470$ ms było porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. W przypadku zwiększenia długości odstępu QTc <30 ms, większy odsetek przypadków częściej rejestrowano w grupie PL. Odnotowano większy odsetek pacjentów w grupie IND 300 (45,1%) u których wystąpiły nieprawidłowości w zapisie EKG w porównaniu do chorych otrzymujących PL (35,8%). Przy czym należy zaznaczyć, iż klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG nie odnotowano w żadnej grupie terapeutycznej. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych przypadków częstości rytmu serca ≤ 40 bpm w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych. W grupie otrzymującej indakaterol ciśnienie skurczowe krwi ≤ 90 mmHg nie wystąpiło u żadnego pacjenta. Największy odsetek pacjentów w grupie IND 300 zarejestrowano z ciśnieniem rozkurczowym >50 i <90 mmHg oraz ciśnieniem skurczowym krwi ≥ 140 mmHg.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę parametrów laboratoryjnych.

Tabela 92.
Ocena parametrów laboratoryjnych podczas 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL,
IND 300 vs PL (INLIGHT 2)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Stężenie glukozy >9,99 mmol/l									
<i>INLIGHT 2</i>	330	19	5,8				335	21	6,3
Stężenie potasu <3,0 mmol/l									
<i>INLIGHT 2</i>	330	1	0,3				335	0	0

Odsetek pacjentów u których wystąpiły nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych był niski i porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

10.6.2. Długi okres obserwacji

Do oceny profilu bezpieczeństwa indakaterolu w długim okresie obserwacji włączono 2 wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie (*INDORSE*, *INVOLVE*). W badaniach uczestniczyli pacjenci, którzy spełniali następujące kryteria: chorzy ≥ 40 r.ż. obu płci ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej POChP z paleniem tytoniu przynajmniej 20 paczkolet „pack-years” w wywiadzie, wartość $FEV_1 < 80\%$ i 30% od prawidłowej przewidywalnej wartości wskaźnika, $FEV_1/FEC < 70\%$. Średnia wieku pacjentów we wszystkich włączonych badaniach wynosiła około 60 lat. Średni czas trwania POChP wynosił około 7 lat.

Wszystkie wyniki z analizowanych randomizowanych badań klinicznych zostały przedstawione w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych.

Zgony

W próbach klinicznych *INDORSE*, *INVOLVE* oceniono częstość występowania zgonów po 52 tyg. leczenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93
Zgony w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (*INDORSE*, *INVOLVE*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zgony									
<i>INDORSE</i>	144	0	0	112	1	0,9	4124	1	0,2
<i>INVOLVE</i>	437	1	0,2		-		432	5	1,6

Z powyższych danych wynika, iż podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji w próbie klinicznej INDORSE odnotowano łącznie 2 przypadki zgonu (1 w grupie IND 300 oraz 1 zgon w grupie PL). W badaniu INVOLVE odnotowano odpowiednio 5 zgonów w grupie PL oraz 1 zgon w grupie IND 150.

Rezygnacje z badania

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania po 52 tyg. obserwacji.

Tabela 94
Zgony w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE, INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Rezygnacje z badania ogółem									
<i>INDORSE</i>	144	18	4,3	112	11	9,8	124	20	0,2
<i>INVOLVE</i>	437	99	22,7				432	137	31,7
Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych									
<i>INDORSE</i>	144	4	2,8	112	1	0,9	124	6	1,4
<i>INVOLVE</i>	437	35	8,0		-		432	35	8,1
Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia									
<i>INDORSE</i>	144	0	0	418	0	0	124	2	0,5
<i>INVOLVE</i>	437	12	2,7		-		432	30	0,7

W badaniu INDORSE odsetki pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu były niskie i porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Natomiast w próbie klinicznej INVOLVE odnotowano znacznie więcej przypadków rezygnacji z badania w grupie placebo ponad 30% pacjentów zrezygnowało z badania.

Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

Szczegółowe informacje na temat częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia podczas 52 tyg. leczenia zamieszczono poniżej.

Tabela 95

Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE, INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Pogorszenie POChP									
<i>INVOLVE</i>	437	5	1,1				432	17	3,9
Duszności									
<i>INVOLVE</i>	437	4	0,9		-		432	3	0,7
Astenia									
<i>INVOLVE</i>	437	3	0,7		-		432	0	0
Zakażenie dolnych dróg oddechowych									
<i>INVOLVE</i>	437	2	0,5		-		432	1	0,2
Nagły zgon									
<i>INVOLVE</i>	437	1	0,2		-		432	3	0,7
Niewydolność oddechowa									
<i>INVOLVE</i>	437	0	0		-		432	1	0,2

Najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia było wystąpienie pogorszenia POChP. Można zauważyć, iż odsetek pacjentów rezygnujących z powodu wystąpienia ww. działań niepożądanych był niski w obu analizowanych grupach terapeutycznych.

Ciężkie działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono ciężkie działania niepożądane odnotowane po 52 tygodniach obserwacji.

Tabela 96

Ciężkie działania niepożądane po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE, INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Ciężkie działania niepożądane									
<i>INDORSE</i>	144	15	10,4	146	18	12,3	124	13	10,5
Ciężkie pogorszenie POChP									
<i>INDORSE</i>	144	4	2,8	146	5	3,4	124	3	2,4

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Działania niepożądane

W próbach klinicznych INDORSE i INVOLVE analizowano częstość występowania działań niepożądanych występujących u 7,5% pacjentów w grupie indakaterolu (INDORSE) oraz >5% w każdej grupie terapeutycznej (INVOLVE).

Tabela 97
Działania niepożądane po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE, INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Działania niepożądane ogółem									
INDORSE	144	110	76,4	146	112	76,7	124	84	67,7
INVOLVE	437	310	70,9	-			432	267	61,8
Pogorszenie POChP									
INDORSE	144	35	24,3	146	39	26,7	124	34	27,4
INVOLVE	-			437	140	32,0	432	134	30,9
Zapalenie nosogardzieli									
INDORSE	144	24	16,7	146	26	17,8	124	19	15,3
INVOLVE	-			437	73	16,7	432	62	14,3
Infekcje górnych dróg oddechowych									
INDORSE	144	17	11,8	146	15	10,3	124	8	6,5
INVOLVE	-			437	29	6,6	432	23	5,3
Infekcje dolnych dróg oddechowych									
INDORSE	144	5	3,5	146	11	7,5	124	8	6,5
INVOLVE	-			437	27	6,2	432	22	5,1
Kurcze mięśni									
INDORSE	144	12	8,3	146	4	2,7	124	2	1,6
INVOLVE	-			437	23	5,3	432	12	2,8
Drżenie									
INVOLVE	-			437	1	0,2	432	2	0,5
Tachykardia									
INVOLVE	-			437	4	0,9	432	5	1,2
Ból głowy									
INDORSE	144	15	10,4	146	7	4,8	124	5	4,0

Zapalenie zatok									
INDORSE	144	10	6,9	146	11	7,5	124	3	2,4
Bóle stawów									
INDORSE	144	5	3,5	146	8	5,5	124	1	0,8
Bóle mięśniowo-szkieletowe									
INDORSE	144	5	3,5	146	8	5,5	124	1	0,8

Do najczęściej występujących działań niepożądanych po 52 tyg. obserwacji zaliczono pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli. Częstość występowania ww. działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wyjątek stanowi częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych, kurczy mięśni, które częściej odnotowywano w grupie IND niż w PL.

Kaszel

W analizowanych badaniach oceniono epizody kaszlu, które wystąpiły w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji. Ponadto, analizowano częstość występowania kaszlu po podaniu leku. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.

Tabela 98.
Kaszel jako działanie niepożądane oraz kaszel po podaniu leku w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji;
IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (*INDORSE, INVOLVE*)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Kaszel									
INDORSE	144	17	11,8	146	15	10,3	124	8	6,5
INVOLVE	-			437	32	7,3	432	17	3,9
Kaszel po podaniu leku									
INVOLVE	-			437	85	19,1	432	8	1,8

Kaszel jako działanie niepożądane występował u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Natomiast, kaszel po podaniu leku obserwowano znacznie częściej wśród pacjentów, którym podawano indakaterol w porównaniu do tych z grupy PL.

Autorzy prób klinicznych podkreślają, iż kaszel miał charakter przemijający i zazwyczaj rozpoczynał się w czasie 15 s od wzięcia indakaterolu, przy czym, mediana czasu trwania wynosiła tylko 12 s lub mniej i nie wpływała na zmniejszenie skuteczności klinicznej indakaterolu.

Parametry laboratoryjne i życiowe

We włączonych do niniejszej analizy badaniach klinicznych oceniono parametry laboratoryjne oraz życiowe. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 99.
Parametry laboratoryjne po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE,
INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Stężenie glukozy >9,99 mmol/l									
INDORSE	144	15	10,4	146	19	13,0	124	10	8,1
INVOLVE	-			437	35	8,0	432	32	7,5
Stężenie potasu <3,0 mmol/l									
INDORSE	144	1	0,7	146	0	0	124	0	0
INVOLVE	-			437	1	0,2	432	1	0,2

Wartości stężenia glukozy oraz potasu we krwi były podobne w analizowanych grupach terapeutycznych.

Tabela 100.
Parametry życiowe po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (INDORSE,
INVOLVE)

Badanie	IND 150			IND 300			PL		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zwiększenie odstępu QTc >60 ms									
INDORSE	144	1	0,7	146	1	0,7	124	1	0,8
INVOLVE	-			437	1	0,2	432	0	0
Zwiększenie odstępu QTc 30-60 ms									
INDORSE	144	28	19,4	146	30	20,5	124	30	24,4
Wydłużenie odstępu QTc 450/470 ms[^]									
INDORSE	144	10	6,9	146	9	6,2	124	11	8,9
Częstość rytmu serca >130 bmp									
INDORSE	144	0	0	146	1	0,7	124	0	0
Ciężenie skurczowe krwi >120 mmHg									
INDORSE	144	1	0,7	146	0	0	124	2	1,6
Ciężenie rozkurczowe krwi >115 mmHg									
INDORSE	144	1	0,7	146	0	0	124	2	1,6

[^]mężczyźni/kobiety

Częstość występowania nieprawidłowości w parametrach życiowych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi zarówno po 52 tyg. obserwacji.

10.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych

W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa indakaterolu, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki badań łącznie (*pooled analysis*), które analizują bezpieczeństwo indakaterolu pod kątem występowania: sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych (*Worth 2010*) oraz oceniające bezpieczeństwo i tolerancję indakaterolu w leczeniu POChP (*Donohue 2011*).

10.7.1. Worth 2010

Głównym celem doniesienia naukowego *Worth 2010* była ocena sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc po zastosowaniu leków: indakaterolu, formoterolu, salmeterolu, tiotropium oraz placebo.

Ze względu, iż w analizie głównej nie oceniano bezpieczeństwa pod kątem incydentów sercowo-naczyniowych, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić wyniki również dla komparatorów.

W analizie uwzględniono dane kliniczne 4 635 pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej POChP pochodzące z 3 badań III fazy trwających powyżej 6 msc. podczas których chorych leczono w/w lekami. Poniżej przedstawiono schematy interwencji we włączonych do analizy próbach klinicznych:

- Study I (*INVOLVE*): indakaterol podawany w dawce 300 µg lub 600 µg raz dziennie, formoterol w dawce 12 µg podawany dwa razy dziennie lub placebo (okres obserwacji 52 tygodnie);
- Study II (*INHANCE*): indakaterol w dawce 150 µg lub 300 µg raz dziennie lub placebo, lub w fazie *open-label* tiotropium w dawce 18 µg podawany raz dziennie (okres obserwacji 26 tygodni);
- Study III (*INLIGHT 2*): indakaterol w dawce 150 µg raz dziennie, salmeterol 50 µg dwa razy dziennie lub placebo (okres obserwacji 26 tygodni).

We wszystkich w/w próbach klinicznych dozwolone było stosowanie leków dodatkowych: kortykosteroidów wziewnych oraz salbutamolu.

Autorzy niniejszego raportu poniżej przedstawiają wyniki dla dawki zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (indakaterol w dawce: 150 µg oraz 300 µg raz dziennie).

We wszystkich włączonych eksperymentach klinicznych badaną populację stanowili: pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowaną POChP, z historią palenia papierosów powyżej 20 paczolat oraz $FEV_1 < 80\%$ po zastosowaniu leków rozszerzających oskrzela i $\geq 30\%$ wartości należnej oraz $FEV_1/FVC < 70\%$. Głównym kryterium wykluczającym z badań były współistniejące schorzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Z uwagi na fakt, iż tiotropium nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, w dalszej części nie uwzględniono dla wyników dla tego leku.

Oceniane działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z APTC (ang. *Anti-Platelet Trialists*).

Zgony

Autorzy niniejszego opracowania analizowali przypadki zgonów, które wystąpiły w trakcie oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101.
Zgony ogółem, zgony z powodu CCV (*Worth 2010*)

Parametr	IND	FOR	SAL	PL
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny				
N	2146	556	333	1185
Całkowita liczba pacjento-lat	932,9	227,5	149,8	487,4
Zgony, n (%)	4 (0,19)	2 (0,36)	0	7 (0,59)
Współczynnik śmiertelności/1000 pacjento-lat	4,3	8,8	0	14,4
Wskaźnik ryzyka wystąpienia zgonu (95%CI)^	0,30 (0,09;1,02)	0,61 (0,13;2,95)	0 (0;∞)	-
Znamiennosc statystyczna (p)	0,054	0,541	nd	-
Zgony związane z CCV				
N	2146	556	415	1185
Zgony związane z CCV, n (%)	3 ^a	1 ^b	1 ^c	5 ^d
Współczynnik śmiertelności związany z CCV/1000 pacjento-lat	3,22	4,40	5,55	10,26
Wskaźnik ryzyka wystąpienia zgonu związanego z CCV (95%CI)^	0,31 (0,08;1,31)	0,43 (0,05;3,67)	0,54 (0,06;4,63)	-
Znamiennosc statystyczna (p)	0,112	0,439	0,575	-

IND-inakaterol, FOR-formoterol, SAL-salmeterol, PL-placebo;

^vs PL

*w połączeniu wszystkie dawki: IND 150, UND 300 oraz IND 600;

a-2 zgony z powodu zatrzymania akcji serca (IND 150 i IND 300) oraz 1 zgon z powodu nagłej śmierci (IND 150),

b-zgon z powodu nagłej śmierci;

c-zgon z powodu miażdżycy;

d-2 zgony z powodu nagłej śmierci oraz po 1 przypadku zgonu z powodu: zatrzymania krążenia i oddechu, zawału serca oraz niewydolności wielonarządowej.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odnotowano tylko 4 przypadki zgonu w grupie leczonej IND w tym 3 zgony związane z CCV. Najwięcej epizodów zgonu odnotowano w grupie leczonej PL. Natomiast w grupie chorych otrzymujących SAL nie zarejestrowano żadnego zgonu. Najwyższy współczynnik śmiertelności/1000 pacjento-lat wynosił 14,4 (w grupie PL) Natomiast najniższy w grupach leczonych IND i SAL i wynosił odpowiednio: 4,3 i 0. Ponadto, nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu oraz zgonu związanego z CCV pomiędzy komparatorami aktywnymi, a PL. Chociaż, zauważono tendencję do zmniejszania się ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy IND a PL ($p=0,054$).

Sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)

Poniżej w tabeli przedstawiono częstość występowania sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych (AEs - ang. *adverse events*) oraz poważnych działań niepożądanych (SAE - ang. *Serious Adverse Events*) wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia CCV.

Tabela 102.
Sercowo- i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane oraz poważne działania niepożądane (Worth 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	FOR	SAL	PL
Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane					
N	746	853	556	333	1185
Całkowita liczba pacjento-lat	331,04	379,31	227,49	149,79	487,41
Liczba odnotowanych CCV	46	56	28	19	54
CCV, n (%)	39 (5,2)	43 (5,0)	22 (4,0)	16 (4,8)	41 (3,5)
Ryzyko względne wystąpienia ≥ 1 CCV (95%CI)*	1,51 (0,98;2,32)	1,46 (0,96;2,22)	1,14 (0,69;1,90)	1,39 (0,79;2,44)	-
Znamiennosc statystyczna (p)*	0,061	0,090	0,585	0,255	-
Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe poważne działania niepożądane					
N	746	853	556	333	1185
Liczba odnotowanych CCV	15	15	5	7	16
CCV, n (%)	15 (2,0)	12 (1,4)	3 (0,5)	5 (1,5)	15 (1,27)
Ryzyko względne wystąpienia ≥ 1 CCV (95%CI)*	1,59 (0,78;3,23)	1,11 (0,52;2,36)	0,43 (0,12;1,47)	1,19 (0,43;3,24)	-
Znamiennosc statystyczna (p)*	0,256	0,845	0,208	0,785	-

IND-inakaterol, FOR-formoterol, SAL-salmeterol, PL-placebo;
*vs PL

Łącznie odnotowano 82 przypadki sercowo- i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych w grupach przyjmujących indakaterol (odpowiednio: 39-w grupie IND 150 i 43 – w grupie IND 300). Odsetek pacjentów u których wystąpił w/w punkt końcowy w grupie IND był porównywalny z innymi ocenianymi grupami terapeutycznymi. Nieznacznie mniejszy odsetek zarejestrowano w grupie pacjentów otrzymujących PL. Autorzy publikacji *Worth 2010* nie wykazali znamienności statystycznej w zwiększeniu ryzyka sercowo- i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych w grupie IND (w żadnej z analizowanych dawek) oraz także w grupach otrzymujących FOR i SAL w porównaniu do grupy otrzymującej PL.

W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych odsetek pacjentów był zbliżony w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Nie stwierdzono w tym przypadku znamienności statystycznej w zwiększeniu ryzyka omawianego punktu końcowego w żadnej z grup otrzymujących aktywne leczenie w porównaniu z placebo.

**Sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)
pogrupowane zgodnie z SMQ (standardized MedDRA query)**

Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane pogrupowane zgodnie z SMQ. Poważne działania niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia, które doprowadziły do zgonu lub zagrożenia życia w wyniku długotrwałego lub znacznego upośledzenia/niezdolności do pracy, stanowią wadę wrodzoną, wymagają szpitalnej hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, albo były istotne z medycznego punktu widzenia.

Tabela 103.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pogrupowane według SMQ (*Worth 2010*)

Parametr	IND 150	IND 300	FOR	SAL	PL
Działania niepożądane					
N	746	853	556	333	1185
Arytmia SMQ, n (%)	22 (2,9)	24 (2,8)	11 (2,0)	9 (2,7)	26 (2,2)
Niewydolność serca SMQ, n (%)	3 (0,4)	4 (0,5)	7 (1,3)	2 (0,6)	4 (0,3)
Choroba niedokrwienna serca SMQ, n (%)	10 (1,3)	12 (1,4)	4 (0,7)	6 (1,8)	6 (0,5)
Udar mózgu SMQ, n (%)	4 (0,5)	3 (0,4)	1 (0,2)	0	7 (0,6)
Poważne działania niepożądane					
N	746	853	556	333	1185
Arytmia SMQ, n (%)	5 (0,7)	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,6)	4 (0,3)
Niewydolność serca SMQ,	0	2 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,2)

Parametr	IND 150	IND 300	FOR	SAL	PL
n (%)					
Choroba niedokrwienna serca SMQ, n (%)	7 (0,9)	6 (0,7)	1 (0,2)	4 (1,2)	5 (0,4)
Udar mózgu SMQ, n (%)	3 (0,4)	3 (0,4)	0	0	4 (0,3)

IND-indakaterol, FOR-formoterol, SAL-salmeterol, PL-placebo
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż najczęściej występującym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia indakaterolem oraz w pozostałych analizowanych grupach terapeutycznych była arytmia, która występowała średnio u 3% pacjentów.

W/w działanie niepożądane wystąpiło u 5 pacjentów z grupy IND 150 i u jednego z grupy leczonej IND 300, w tym migotanie przedsionków (należące do tej samej grupy wg SMQ) u trzech pacjentów otrzymujących IND 150 oraz częstoskurcz komorowy również u jednego pacjenta otrzymującego IND 150. Odnotowano 3 przypadki migotania przedsionków w grupie IND 150 sklasyfikowane jako poważne działania niepożądane. Przy czym miały one charakter od łagodnego do umiarkowanego oraz przemijający.

Dodatkowo, autorzy opracowania *Worth 2010* poddali ocenie występowanie działań niepożądanych dotyczących CCV w zależności od czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie wykazano tendencji do zwiększania się odsetka pacjentów, u których wystąpiły incydenty CCV w zależności od czynników ryzyka we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Spośród wszystkich pacjentów z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, występowanie działań niepożądanych CCV w aktywnych grupach leczenia była porównywalna z grupą placebo.

Zmiany w długości odstępu QTc

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano zmiany w długości odstępu QTc. Dane zostały zebrane podczas trwania leczenia pacjentów oraz 7 dni po zaprzestaniu terapii. Ocenę 12-odprowadzeniowego EKG przeprowadzano po 1 godzinie po podaniu leku w czasie wizyt w klinice podczas trwania wszystkich badań. Odstęp QT analizowano z użyciem formuły Fridericia.

Tabela 104.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie/wydłużenie odstępu QTc (*Worth 2010*)

Parametr	IND 150 N=746	IND 300 N=853	FOR N=556	SAL N=333	PL N=1185
Zwiększenie odstępu QTc 30-60 ms, n (%)	70 (9,4)	82 (9,8)	49 (9,1)	15 (4,5)	90 (7,7)
Zwiększenie odstępu QTc > 60	2 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (0,3)	3 (0,3)

Parametr	IND 150 N=746	IND 300 N=853	FOR N=556	SAL N=333	PL N=1185
ms, n (%)					
Wydłużenie odstępu QTc > 450*/470 ^ms, n (%)	31 (4,2)	38 (4,5)	25 (4,5)	6 (1,8)	52 (4,4)
Wydłużenie odstępu QTc > 500 ms, n (%)	2 (0,3)	0	0	0	0

IND-inakaterol, FOR-formoterol, SAL-salmeterol, PL-placebo

* Mężczyźni

^Kobiety

W grupach otrzymujących indakaterol odnotowano w trakcie leczenia tylko 3 przypadki zwiększenia odstępu QTc > 60 ms (odpowiednio 2 przypadki w grupie IND 150 i 1 przypadek w chorych otrzymujących IND 300). Wydłużenie odstępu QTc > 500 ms wystąpiło tylko u 2 pacjentów z grupy IND 150.

Dodatkowo autorzy publikacji poddali ocenie całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego. Pomiar EKG metodą Holtera przeprowadzono w podgrupie około 100 pacjentów z każdej grupy terapeutycznej. W drugim analizowanym badaniu pomiar był wykonywany na początku badania oraz po 2, 12 i 26 tygodniach leczenia. Otrzymane wyniki z monitoringu były przetwarzane i interpretowane przez kardiologa w centralnym laboratorium EKG. W podgrupie pacjentów otrzymujących IND lub PL nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu omawianych leków na rozwój arytmii.

Parametry życiowe

Oceniane parametry życiowe (skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz tętno) były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Maksymalna zmiana częstości rytmu serca w końcowej ocenie względem wartości wyjściowej wynosiła 6 do 8 uderzeń, skurczowego ciśnienia od 10,4-12,0 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi od 6,0-7,6 mmHg.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa CCV indakaterolu był podobny do placebo oraz porównywalny z innymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela (formoterol, salmeterol).

10.7.2. Donohue 2011

Do analizy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych, podwójnie zaślepionych oceniające bezpieczeństwo indakaterolu w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego. Okres obserwacji wynosił od 12-52 tyg.

Analizowano następujące badania kliniczne: *INVOLVE*, *INHANCE*, *INLIGHT*,-2, *INSIST*, *INTENSITY*, *INDORSE*, *Kinoshita 2011*, *Kerwin 2011* (*NCT01072448*, *NCT01068600*), *NCT00792805*.

Wszystkie badania miały niemal identyczne kryteria włączenia pacjentów. Pacjenci > 40 lat z historią palenia w wywiadzie:10-20 paczko-lat (w zależności od badania), a rozpoznanie kliniczne: POChP od stopnia umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowane zgodnie z (GOLD: 2005 lub 2007) wytyczne w 2005 lub 2007 r. Wartość FEV₁ < 80% i 30% od prawidłowej przewidywalnej wartości wskaźnika.

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w analizie były: poważne działania niepożądane, działania niepożądane, zgony parametry laboratoryjne (stężenie glukozy we krwi, stężenie potasu we krwi) oraz parametry życiowe.

Rezygnacje z badania

W tabeli poniżej zaprezentowano rezygnacje z badania ogółem oraz z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 105.
Parametry laboratoryjne i życiowe (Donohue 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	PL
N	2611	1157	2012
Rezygnacje ogółem; n (%)	311 (11,9)	221 (19,1)	475 (23,6)
Rezygnacje z powodu działań niepożądanych; n (%)	123 (4,7)	73 (6,3)	134 (6,7)
Utraty z okresu follow-up, n (%)	33 (1,3)	14 (1,2)	27 (1,3)

Nieznacznie częściej odnotowywano rezygnacje z badania w grupie placebo oraz IND 300 w porównaniu do pacjentów otrzymujących IND 150. Częstość występowania rezygnacji z powodu działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Zgony i ciężkie działania niepożądane

W tabeli poniżej zaprezentowano epizody wystąpienia zgonów oraz ciężkich działań niepożądanych wyrażone częstością zdarzeń na pacjento-rok terapii.

Tabela 106.
Zgony i ciężkie (śmiertelne lub inne niż śmiertelne) działania niepożądane (Donohue 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	PL
N	2611	1157	2012
Całkowita liczba pacjento-lat terapii	859 72	736 97	923 60
Zgony, n	4	2	14
Ciężkie działania niepożądane			
Ciężkie działania niepożądane, n/pacjento-rok terapii	0,24	0,24	0,27
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, n/pacjento-rok terapii	0,05	0,09	0,09

Parametr		IND 150	IND 300	PL
Ciężkie pogorszenie POChP, n/pacjento-rok terapii	ogółem	0,05	0,06	0,07
	Prowadzące do hospitalizacji U pacjentów stosujących wziewne kortykosteroidy	0,05	0,06	0,06
	U pacjentów nie stosujących wziewne kortykosteroidy	0,07	0,08	0,08
	U pacjentów nie stosujących wziewne kortykosteroidy	0,03	0,08	0,05
Zakażenia i zarażenia ogółem, n/pacjento- rok terapii		0,04	0,04	0,05
Zapalenie płuc, n/pacjento-rok terapii		0,01	0,01	0,01
Zakażenie dolnych dróg oddechowych, n/pacjento-rok terapii		0,01	0	0,01
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych, n/pacjento-rok terapii		0,01	0	0,01
Zaburzenia serca ogółem, n/pacjento-rok terapii		0,03	0,03	0,03
Dławica piersiowa, n/pacjento-rok terapii		0,01	0	0
Zawał mięśnia sercowego, n/pacjento-rok terapii		0,01	0	0
Migotanie przedsionków, n/pacjento-rok terapii		0,01	0,01	0,01

n-liczba epizodów

Częstość zgonów na pacjento-rok terapii była niższa we wszystkich grupach dawek indakaterolu w porównaniu z placebo. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Można zauważyć, iż u pacjentów niestosujących wziewnych kortykosteroidów w grupie IND 150 odnotowano mniej epizodów pogorszenia POChP niż w przypadku pozostałych analizowanych grup terapeutycznych. Częstość pozostałych ww. działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej zaprezentowano częstość występowania działań niepożądanych, wyrażonych częstością zdarzeń na pacjento-rok terapii, wraz z ryzykiem względnym obliczonym przez autorów publikacji.

Tabela 107.
Częstość działań niepożądanych najczęściej występujących ($\geq 0,05$ działania niepożądanego w grupach indakaterolu), skorygowane o czas trwania leczenia (Donohue 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	PL
N	2611	1157	2012
Działania niepożądane ogółem, n/pacjento-rok terapii	4,10	3,92	3,88
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Ogółem, n/pacjento-rok terapii	0,93	1,05	1,07
Pogorszenie n/pacjento-rok terapii	0,46	0,55	0,67

Parametr		IND 150	IND 300	PL
POChP	U pacjentów stosujących wziewne kortykosteroidy, n/pacjento-rok terapii	0,64	0,74	0,79
	U pacjentów nie stosujących wziewne kortykosteroidy, n/pacjento-rok terapii	0,33	0,40	0,58
	RR (95% CI)*	0,76 (0,66; 0,88)	0,80 (0,70; 0,91)	-
Kaszel	n/pacjento-rok terapii	0,17	0,16	0,12
	RR (95% CI)*	1,17 (0,88; 1,55)	1,52 (1,15; 2,00)	-
Duszność	n/pacjento-rok terapii	0,06	0,05	0,8
	RR (95% CI)*	0,60 (0,40; 0,91)	0,68 (0,45; 1,04)	-
Ból części ustnej gardła	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,05	0,03
	RR (95% CI)*	1,86 (1,07; 3,22)	1,60 (0,93; 2,75)	-
Infekcje i zakażenia				
Infekcje i zakażenia ogółem, n/pacjento-rok terapii		0,94	1,07	0,96
Zapalenie nosogardzieli	n/pacjento-rok terapii	0,22	0,27	0,22
	RR (95% CI)*	1,21 (0,96; 1,51)	1,20 (0,98; 1,47)	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	n/pacjento-rok terapii	0,11	0,13	0,12
	RR (95% CI)*	0,91 (0,68; 1,23)	0,96 (0,72; 1,27)	-
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	n/pacjento-rok terapii	0,06	0,09	0,09
	RR (95% CI)*	0,77 (0,50; 1,18)	0,89 (0,64; 1,24)	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	n/pacjento-rok terapii	0,06	0,09	0,09
	RR (95% CI)*	0,79 (0,53; 1,18)	0,83 (0,60; 1,16)	-
Grypa	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,05	0,04
	RR (95% CI)*	1,08 (0,62; 1,91)	1,31 (0,82; 2,09)	-
Zapalenie oskrzeli	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,06	0,07
	RR (95% CI)*	0,75 (0,48; 1,17)	0,97 (0,65; 1,45)	-
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,06	0,05
	RR (95% CI)*	1,21 (0,76; 1,94)	1,34 (0,86; 2,11)	-
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łączne				
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łączne ogółem, n/pacjento-rok terapii		0,37	0,31	0,28
Skurcze mięśni	n/pacjento-rok terapii	0,10	0,07	0,04
	RR (95% CI)*	2,42 (1,58; 3,71)	2,08 (1,34; 3,24)	-
Bóle stawów	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,04	0,03
	RR (95% CI)*	1,40 (0,79; 2,47)	1,32 (0,76; 2,30)	-
Bóle pleców	n/pacjento-rok terapii	0,05	0,04	0,06
	RR (95% CI)*	0,86 (0,55; 1,35)	0,73 (0,46; 1,16)	-
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem, n/pacjento-rok terapii		0,34	0,20	0,23
Ból głowy	n/pacjento-rok terapii	0,18	0,07	0,10
	RR (95% CI)*	1,11 (0,80; 1,53)	0,67 (0,47; 0,95)	-

*względem placebo; n-liczba epizodów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania: POChP, kaszlu, duszności, skurczy mięśni była niższa niż w grupie placebo w porównaniu do grup indakaterolu. Wyniki znamienne statystycznie na korzyść placebo. Mniej przypadków bólu głowy odnotowywano

w grupie IND 300 w porównaniu do grupy placebo. Wynik istotny statystycznie na korzyść IND 300. Do najcięższych działań niepożądanych występujących w grupach indakaterolu zaliczono: pogorszenie POChP (9,0%), zapalenie nosogardzieli (1,6%), bóle głowy (4,8%), kaszel (1,8), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,5%), kurcze mięśni (9,9%).

Kaszel po podaniu leku występował częściej w grupie indakaterolu (14,1% do 18,4%) w porównaniu do grupy placebo i wzrastał wraz ze zwiększaniem dawki IND. Kaszel miał charakter przemijający i zazwyczaj rozpoczynał się w czasie 15 s od wziewu indakaterolu, przy czym mediana czasu trwania kaszlu wynosiła ≤6 s podczas każdej wizyty i nie wpływała na zmniejszenie skuteczności klinicznej indakaterolu.

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków β 2-adrenergicznych

W tabeli poniżej przedstawiono częstość działań niepożądanych, które uważa się za typowe dla leków β 2-adrenergicznych, w przeliczeniu na pacjento-rok terapii, wraz z ryzykiem względnym obliczonym przez autorów publikacji.

Tabela 108.
Częstość występowania wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków β 2-adrenergicznych, skorygowane o czas trwania leczenia (*Donohue 2010*)

Parametr		IND 150	IND 300	PL
N		2611	1157	2012
Bezsenność	n/pacjento-rok terapii	0,02	0,01	0,03
	RR (95% CI)*	0,47 (0,24; 0,94)	0,28 (0,12; 0,65)	-
Niepokój	n/pacjento-rok terapii	0,02	0,01	0,02
	RR (95% CI)*	0,79 (0,32; 1,97)	0,88 (0,36; 2,15)	-
Palpitacje	n/pacjento-rok terapii	0,01	0,01	0,01
	RR (95% CI)*	0,22 (0,05; 0,96)	0,69 (0,29; 1,64)	-
Tachykardia	n/pacjento-rok terapii	0	0,01	0,01
	RR (95% CI)*	0,73 (0,12; 4,26)	0,87 (0,31; 2,42)	-
Drżenie	n/pacjento-rok terapii	0,01	0,01	0,01

n-liczba epizodów; *względem placebo

W grupie indakaterolu niezależnie od dawki ryzyko wystąpienia bezsenności oraz palpacji (IND 150) była znamienne większe w porównaniu do grupy placebo. W przypadku pozostałych ww. działań niepożądanych ich częstość występowania była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W tabeli poniżej zaprezentowano częstość wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 109.
Częstość występowania wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków β2-
adrenergicznych, skorygowane o czas trwania leczenia (Donohue 2010)

Parametr		IND 150	IND 300	PL
N		2611	1157	2012
Ogólne*	n (%)	21 (0,80)	8 (0,69)	29 (1,44)
	n/pacjento-rok terapii	0,04	0,01	0,04
Specyficzne^	n (%)	14 (0,54)	5 (0,43)	19 (0,94)
	n/pacjento-rok terapii	0,02	0,01	0,02

*zawał mięśnia sercowego, incydenty mózgowo-naczyniowe i krwotoki układu nerwowego; ^odnoszące się do zawału serca i udaru mózgu, n-liczba epizodów

Zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały rzadziej w grupie indakaterolu niż placebo.

Ostre zaburzenia oddechowe

W tabeli poniżej przedstawiono częstość epizodów ostrego zaburzenia oddechowego wraz z parametrem HR obliczonym przez autorów badania.

Tabela 110.
Ostre zaburzenia oddechowe związanych z ciężkimi działaniami niepożądanymi, skorygowane o czas
trwania leczenia (Donohue 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	PL
N	2611	1157	2012
Ostre zaburzenia oddechowe ogółem n/pacjento-rok terapii	0,05	0,07	0,06
Pogorszenie POChP, n/pacjento-rok terapii	0,05	0,06	0,06
Zapalenie płuc, n/pacjento-rok terapii	0,01	0,02	0,01
Czas do wystąpienia ostrych zaburzeń oddechowych, HR (95% CI)^{&}	0,84 (0,51; 1,40)	1,05 (0,70; 1,59)	-

*zawał mięśnia sercowego, incydenty mózgowo-naczyniowe i krwotoki układu nerwowego; ^odnoszące się do zawału serca i udaru mózgu; &względem placebo, n-liczba epizodów

Częstość wystąpienia ostrych zaburzeń oddechowych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Parametry laboratoryjne i życiowe

W tabeli poniżej zaprezentowano nieprawidłowości w parametrach życiowych i laboratoryjnych.

Tabela 111.
Parametry laboratoryjne i życiowe (Donohue 2010)

Parametr	IND 150	IND 300	PL	
N	2611	1157	2012	
Parametry laboratoryjne				
Stężenie glukozy >9,99 mmol/l; %	0,1	0,2	0,2	
Stężenie potasu <3,0 mmol/l; %	4,0	5,1	5,4	
Parametry życiowe				
Ciśnienie skurczowe krwi >200 mmHg ^b ; %	0,6	0,9	1,1	
Ciśnienie skurczowe krwi < 75 mmHg ^c ; %	0,5	1,4	1,1	
Ciśnienie rozkurczowe krwi ≥115 mmHg ^d ; %	0,6	0,6	1,0	
Ciśnienie rozkurczowe krwi <40 mmHg ^e ; %	0,5	1,0	0,6	
Częstość rytmu serca ≥120 bmp ^f ; %	0,2	0,3	0,3	
Częstość rytmu serca <40 bmp ^g ; %	0,6	0,5	1,1	
Odstęp QTc	Wydłużenie >450/470 ms*; %	4,0	4,0	2,7
	Wydłużenie >500 ms; %	0,1	0	0
	Zwiększenie o 30-60 ms; %	7,5	7,5	5,3
	Zwiększenie o 60 ms; %	0,1	0,1	0,3

n-liczba epizodów, *mężczyźni/kobiety; b) ≥180 mmHg i zwiększenie względem wartości wyjściowej ≥20 mmHg lub >200 mmHg; c) <75 mmHg, lub ≤90 mmHg i spadek z wyjściowego ≥20 mmHg; d) ≥105 mmHg i wzrost z wartości wyjściowej ≥15 mmHg lub >115 mmHg; e) <40 mmHg lub ≤50 mmHg i spadek z wartości wyjściowej: ≥15 mmHg; f) ≥120 bmp i wzrost z wartości wyjściowej ≥15 bmp lub 130 bmp; g) <40 bmp lub ≤50 bmp i spadek wartości wyjściowej z ≥15 bmp.

Odsetek pacjentów u których wystąpiły niskie lub wysokie wartości ciśnienia tętniczego oraz szybki lub wolny rytm serca był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Nieznacznie częściej w grupach indakaterolu niż placebo odnotowywano przypadki nieprawidłowości w zapisie EKG.

Podsumowując, indakaterol posiada dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, który jest odpowiedni w leczeniu pacjentów z POChP.

11. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Analiza porównawcza efektywności klinicznej indakaterolu w porównaniu z formoterolem w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia (*INHANCE, INVOLVE*) z okresem obserwacji wynoszącym 2 i 52 tygodnie. Oba eksperymenty bezpośrednio porównują efektywność kliniczną indakaterolu z formoterolem w podtrzymującym

leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Do analizy włączono wyniki 1638 pacjentów: 110 w grupie IND 150, 551 w grupie IND 300 oraz 545 w grupie FOR.

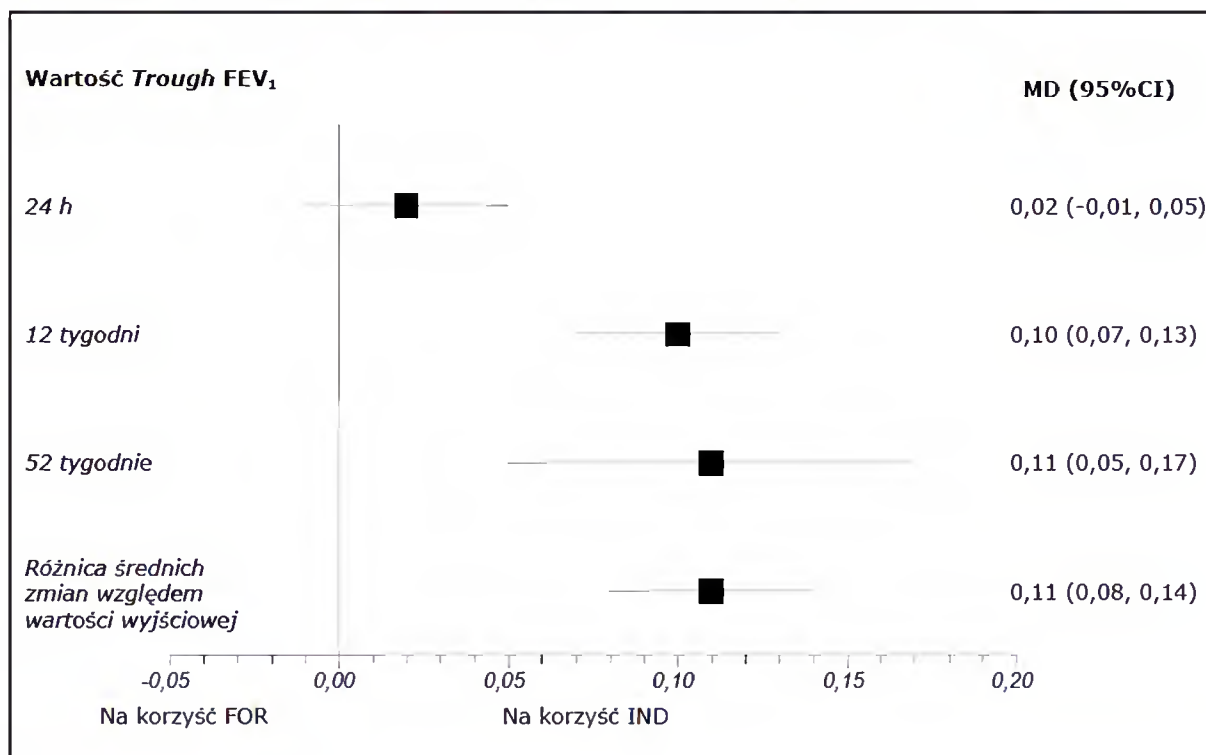
Analiza skuteczności klinicznej

Parametry spirometryczne

Średnia wartość parametru *trough* FEV₁ była wyższa u pacjentów leczonych indakaterolem. Znamienność statystyczną osiągnęły wyniki dla 12 i 52 tygodni (*INVOLVE*). Poziom istotności statystycznej osiągnęły także wyniki różnicy średnich zmian po 12 tygodniach

leczenia.

Po 2 tygodniach leczenia (*INHANCE*) różnice średnich wartości analizowanego parametru były równe 0,07 i 0,10 odpowiednio dla porównań IND 150 vs FOR oraz IND 300 vs FOR.



Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

Zmiany w średniej wartości AUC_(1-4 h) FEV₁ po 2 tygodniach leczenia wyniosły 0,01 l i 0,06 l odpowiednio dla porównań IND 150 vs FOR i IND 300 vs FOR. W publikacji *Barnes 2010* nie podano informacji na temat istotności statystycznej powyższych wyników.

FEV₁ pomiędzy grupami terapeutycznymi (IND 300 vs FOR) wyniosły odpowiednio 0,08 l oraz 0,06 l. Według informacji przedstawionych w badaniu *INVOLVE* jedynie pierwszy z wyników jest znamieny statystycznie ($p < 0,05$).

Różnice w AUC_(5 min-11 h 45 min) FEV₁ oraz AUC_(5 min-4 h)

Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych (INVOLVE)

Obliczona różnica średnich zmian dla *peak* FEV₁ (pomiar w podgrupie pacjentów badania INVOLVE z wykonanymi seryjnymi 24 h pomiarami FEV₁ po 12 tyg. leczenia) nie wykazuje znamienności statystycznej i jest równy 0,05 (-0,02; 0,12).

Dodatkowo, podano informację, iż FEV₁ po 5 min. w porównaniu z placebo wzrosło o 130 ml (95% CI: 110; 150) w grupie IND 300 oraz o 140 ml (95% CI: 12; 160) w grupie FOR. Nie wykonano dalszych obliczeń ze względu na brak odpowiednich danych.

Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI

W eksperymencie INVOLVE znamiennej różnicę wynoszącą 0,45 punktu (na korzyść ocenianej interwencji) stwierdzono pomiędzy IND a FOR dla TDI

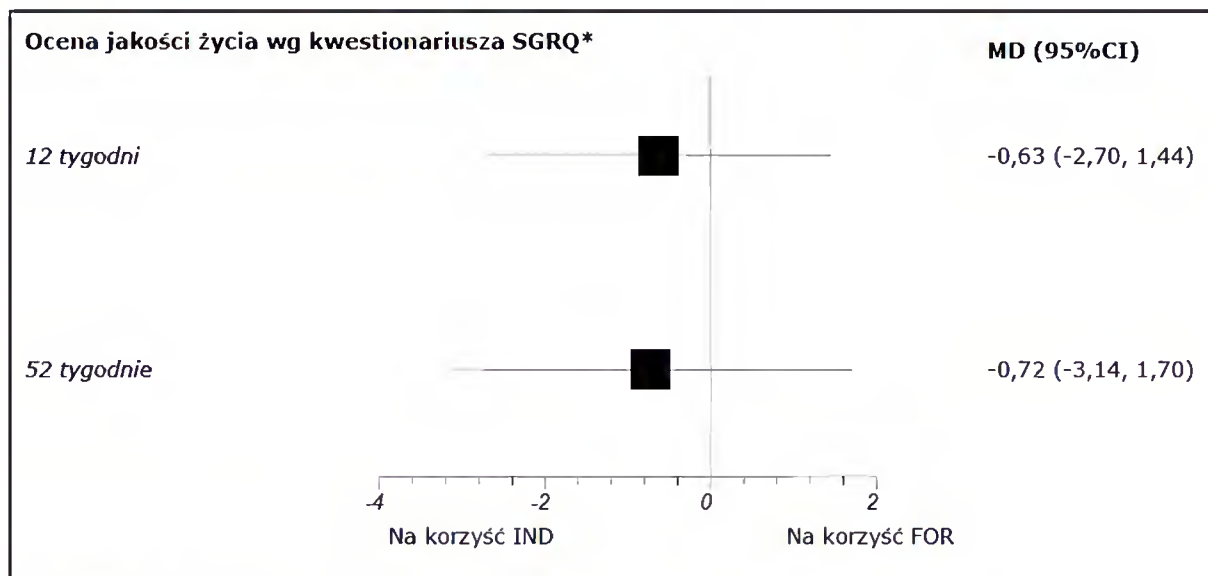
po 12 tyg. leczenia ($p < 0,05$). W przypadku dłuższego okresu obserwacji wynik (0,29 punktu) nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej.

Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia

Zmiana w liczbie punktów w skali SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia (INVOLVE) była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone różnice średnich zmian nie wykazują

znamienności statystycznej.

Szczegółowe informacje zamieszczono na wykresie poniżej.



*Porównanie IND 300 vs FOR

Wskaźnik BODE

Nie wykazano różnic znamiennych statystyczne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w średnim wyniku wskaźnika BODE zarówno po

12 jak i 52 tyg. leczenia Różnice te wynosiły odpowiednio 0,12 i 0,2.

Ocena aspektów choroby według pacjenta

Znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla zmiany w średniej liczbie wziewów salbutamolu na dobę (różnica pomiędzy IND 300 a FOR równa 0,34, $p < 0,05$), zmiany w porannej i wieczornej wartości PEF (różnica pomiędzy IND 300 a FOR równa 11,3 l/min, $p \leq 0,001$ i 8,9 l/min, $p \leq 0,001$) oraz odsetku dni

bez użycia salbutamolu (różnica pomiędzy IND 300 a FOR równa 6,3, $p < 0,01$). W przypadku odsetka dni bez objawów dziennych choroby, odsetka dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności stwierdzono większe różnice w zmianie ww. parametrów grupie IND, lecz nie osiągnęły one znamienności statystycznej

Zaostrzenia POChP

Częstość występowania zaostrzeń POChP była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs FOR). Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej i wynosi 1,06 (95% CI: 0,78, 1,45).

Natomiast przedstawiony przez autorów badania *INVOLVE* hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń

POChP w 52 tyg. leczenia w porównaniu z placebo wynosił 0,77 (95% CI: 0,606; 0,975). Zaznaczono, iż nie uzyskano wyników znamiennych statystycznie dla porównania IND vs FOR. Częstość wystąpienia zaostrzeń POChP w przeliczeniu na rok wynosiła 0,60 w grupie IND, natomiast 0,56 w grupie FOR.

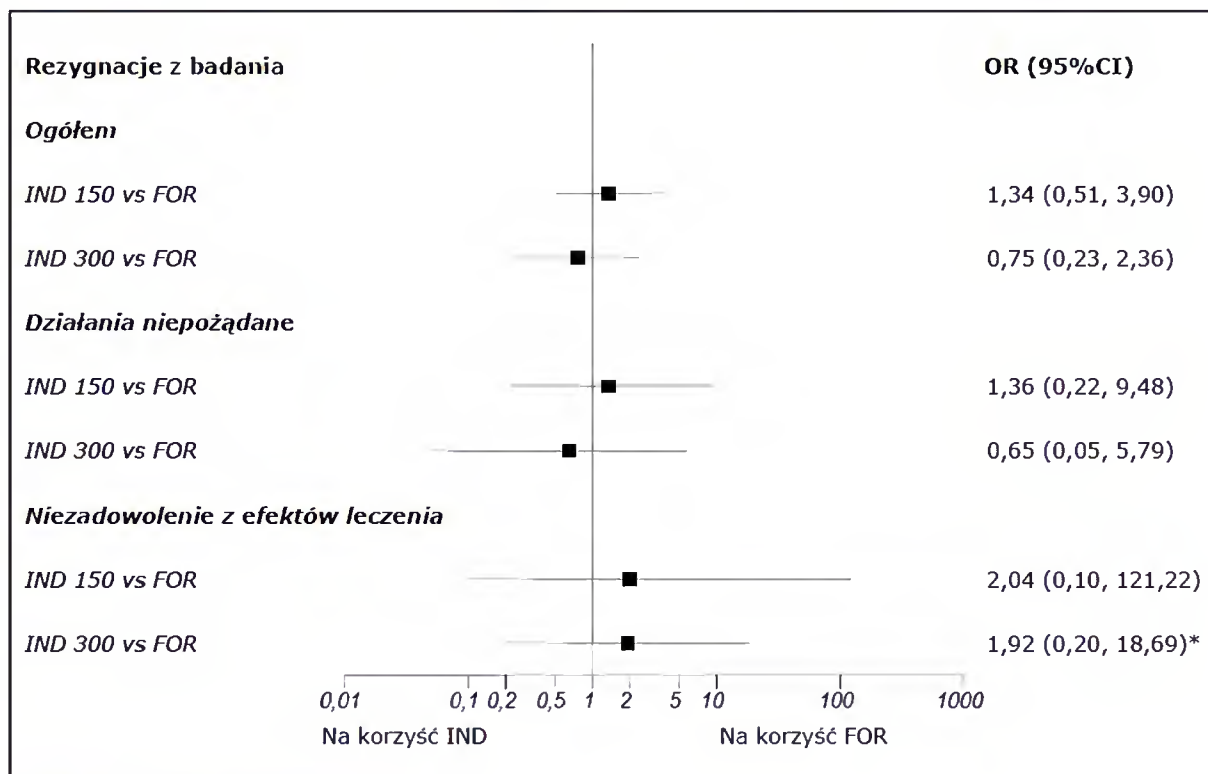
Analiza bezpieczeństwa dla krótkiego okresu obserwacji w badaniu *INHANCE* (2 tygodnie)

Rezygnacje z uczestnictwa w badaniu

Najczęstszym powodem rezygnacji pacjentów z badania było wystąpienie działań niepożądanych. Jednakże, częstość występowania rezygnacji z badania była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND vs

FOR). Zauważono, iż częściej rezygnowali z badania pacjenci leczeni niższą dawką IND. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Poniżej, w postaci wykresu, zamieszczono szczegółowe informacje.



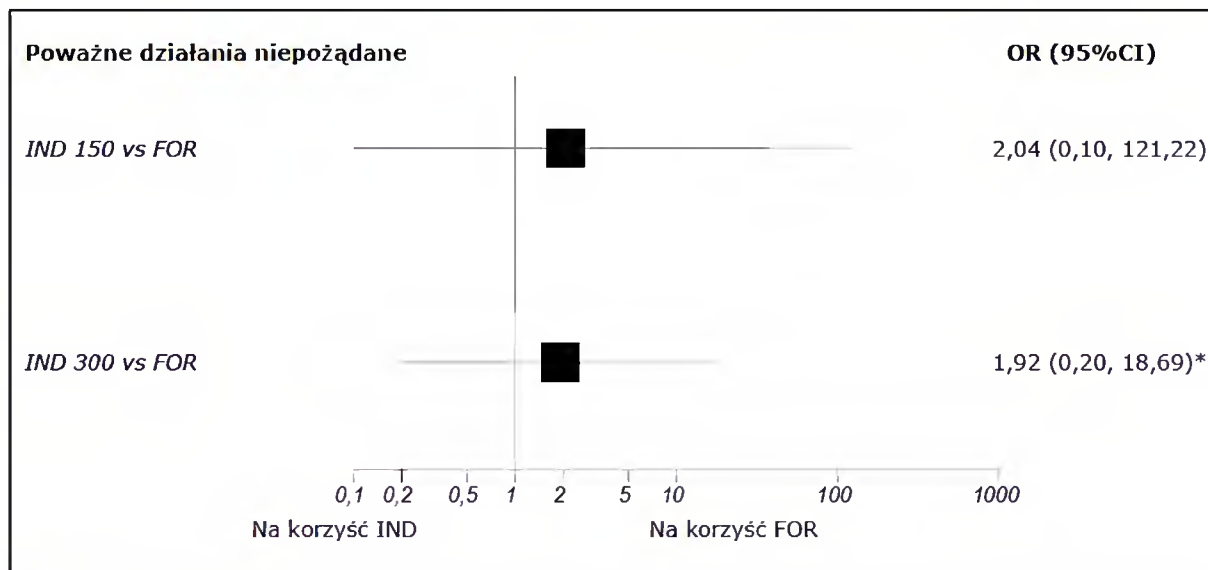
*Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niska i porównywalna pomiędzy grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie

wykazują znamienności statystycznej.

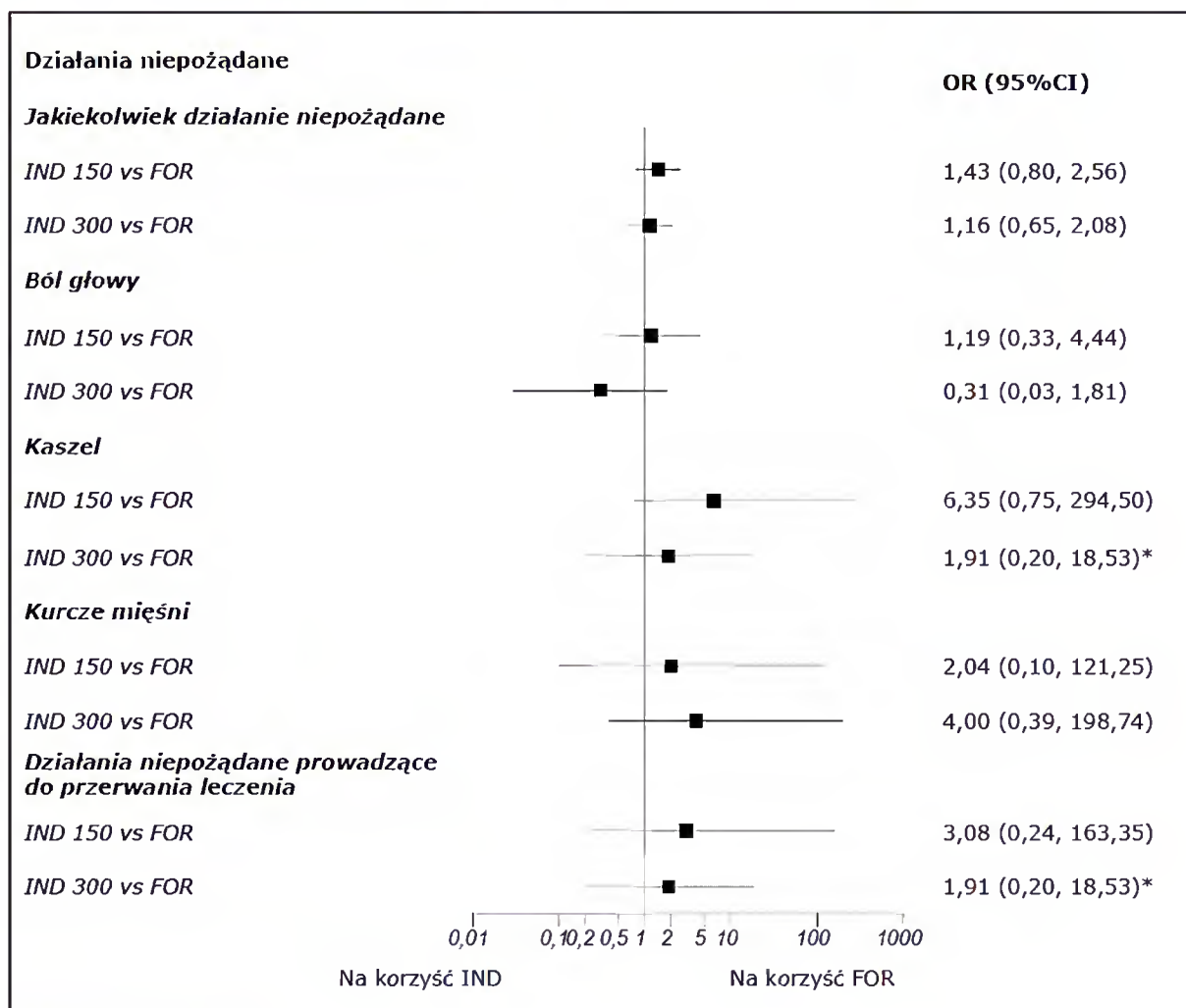
Szczegółowe informacje zebrano na wykresie poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Działania niepożądane

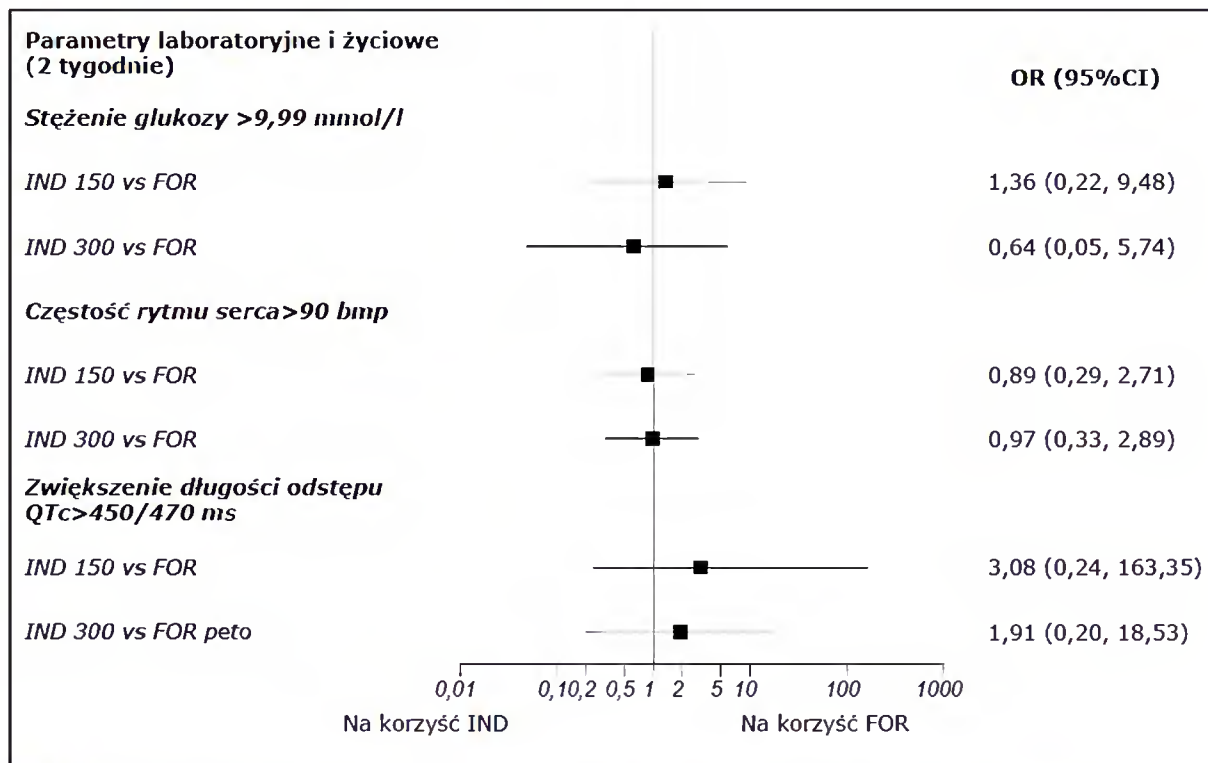
Działania niepożądane wystąpiły u podobnej liczby pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Nie wykazano znamienności statystycznej obliczeń. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Parametry laboratoryjne i życiowe

W trakcie 2 tygodni obserwacji u niewielkiego i życiowych. Obliczone ilorazy szans nie są znamienne i porównywalnego w grupach terapeutycznych. Odsetka pacjentów stwierdzono wystąpienie statystycznie. nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych



*Obliczono metodą Peto

Analiza bezpieczeństwa dla długiego okresu obserwacji w badaniu INVOLVE (52 tygodnie)

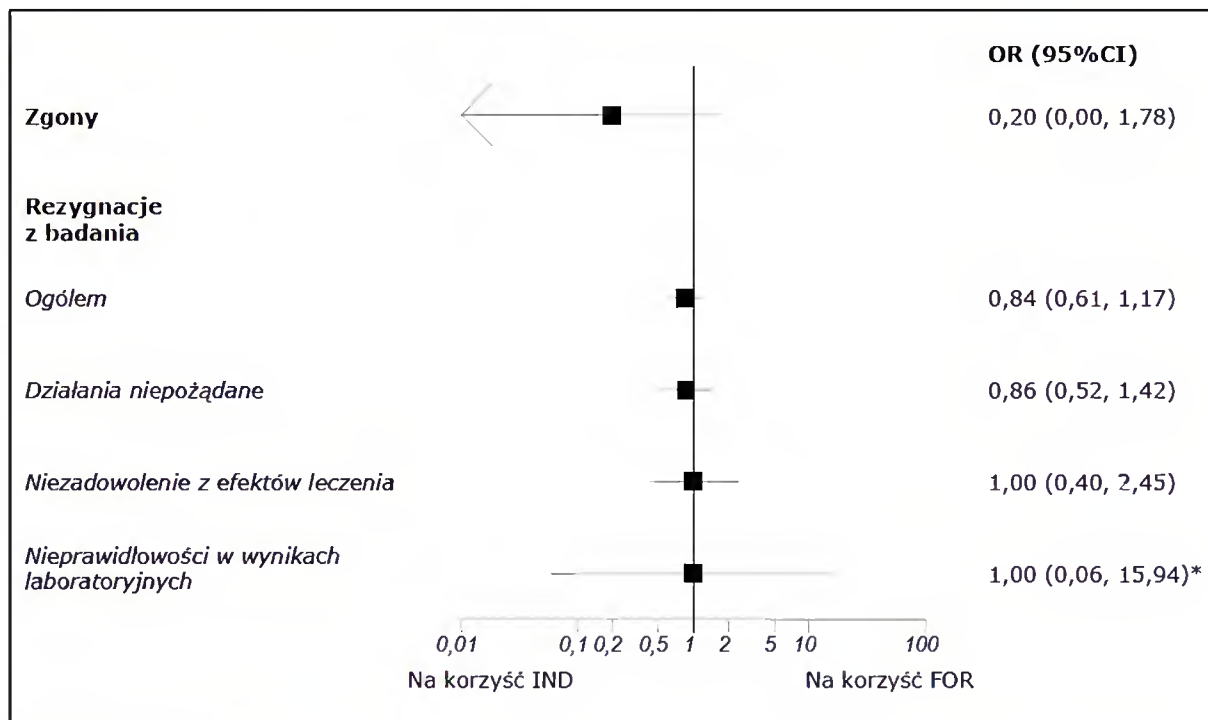
Zgony

Częstość występowania zgonów była wyższa w grupie FOR w porównaniu do IND. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

Rezygnacje z badania

Częstość występowania rezygnacji z badania pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND 300 vs FOR) była przybliżona i kształtowała się na poziomie od 22,7% do 25,7%. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Kaszel

Kaszel występował częściej w grupie indakaterolu. Obliczony iloraz szans jest znamienny statystycznie na korzyść formoterolu: 1,94 (95% CI: 1,03, 3,78).

Oprócz pacjentów zgłaszających kaszel jako działanie niepożądane, badacze zostali poproszeni o odnotowywanie epizodów kaszlu pojawiających się w ciągu 5 min od podawania leku. Ten punkt końcowy występował średnio u 19,1% pacjentów z grup indakaterolu (dawka: 300 µg oraz 600 µg), natomiast w grupie leczonej formoterolem u 0,8% pacjentów. Ze względu, iż indakaterol w dawce 600 µg nie jest

Działania niepożądane

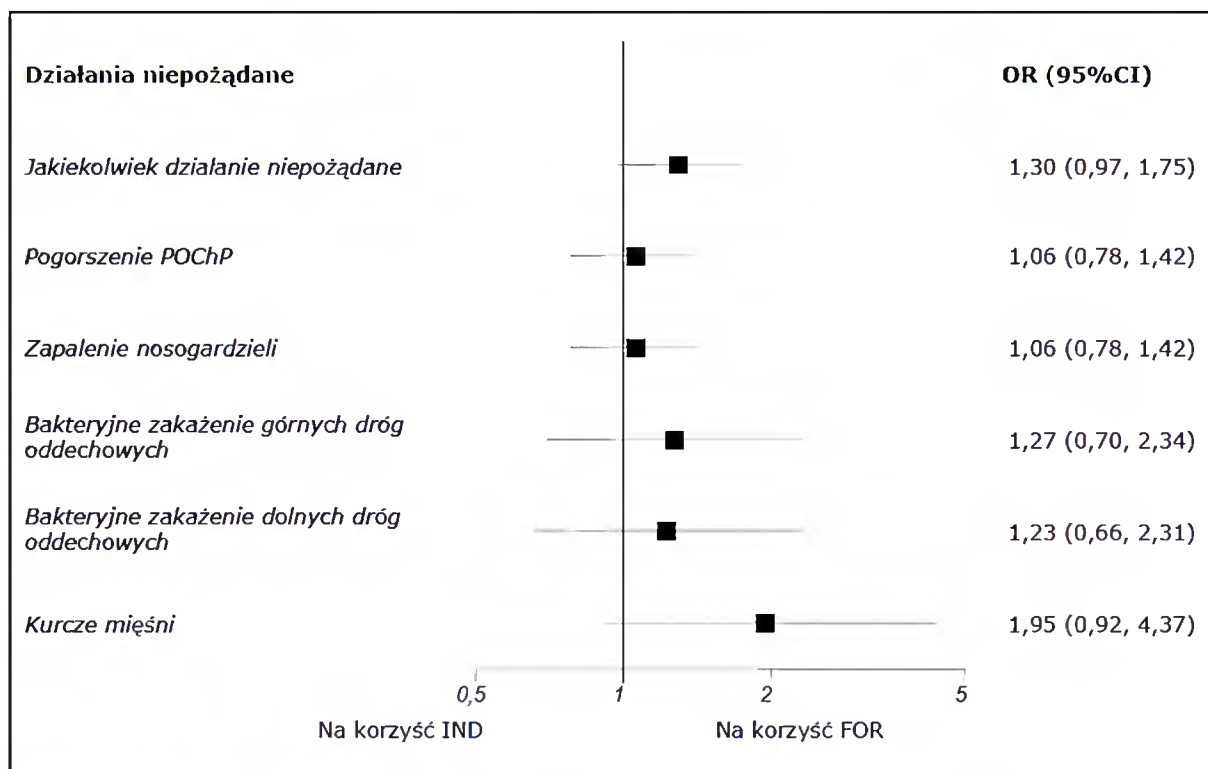
Działania niepożądane występowały u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Wśród pacjentów stosujących indakaterol jak i chorych otrzymujących formoterol najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było

przedmiotem niniejszej analizy oraz mógłby wpłynąć na ostateczny wynik, autorzy niniejszego raportu nie wykonali obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego. Dodatkowo autorzy badania zaznaczają, iż kaszel zazwyczaj rozpoczynał się w czasie 15 s od wzięcia indakaterolu trwał 12 s (mediana) lub mniej i nie był związany ze skurczem oskrzeli lub wzrostem częstości rezygnacji z badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono w formie wykresu poniżej.

pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Szczegółowe informacje na temat omawianych punktów końcowych zamieszczono poniżej.

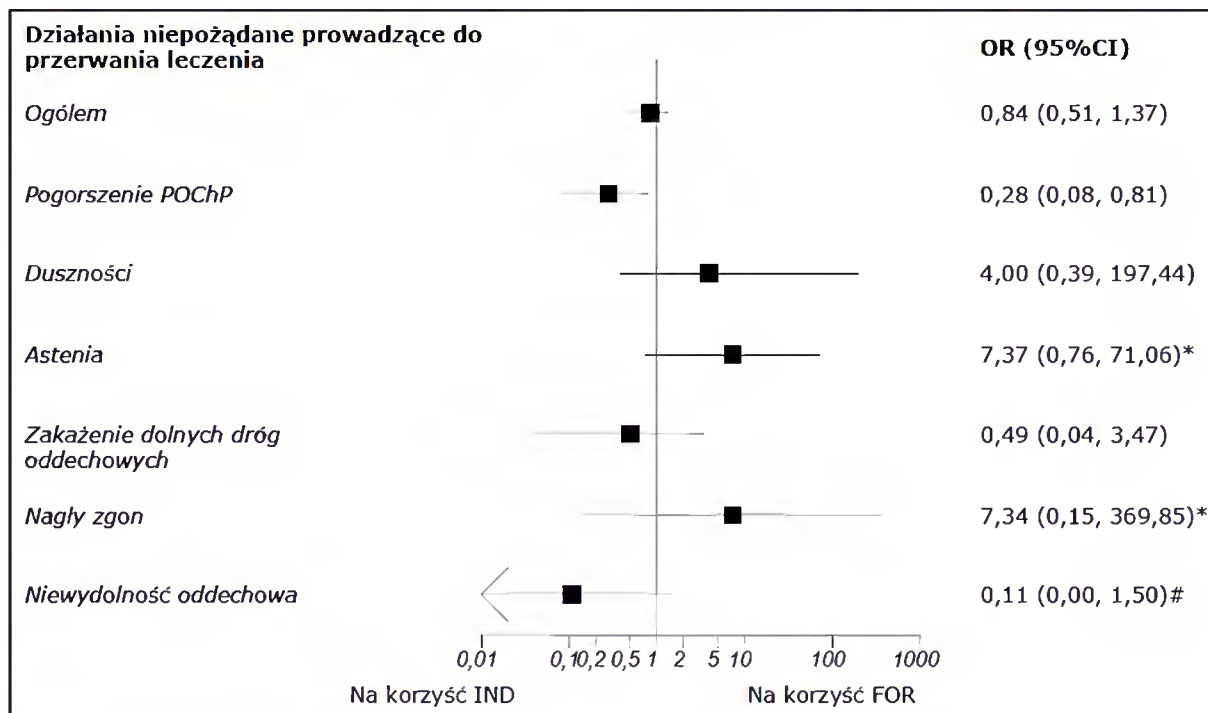


Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Za wyjątkiem pogorszenia choroby częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z uczestnictwa w badaniu były podobne w obu grupach terapeutycznych a obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Zaostrzenie POChP było powodem przerwania leczenia u wyższego odsetka chorych przyjmujących formoterol.

Na wykresie poniżej zebrano szczegółowe informacje na temat powyższych punktów końcowych.



*Obliczono metodą Peto

#Obliczono metodą M-H z korektą

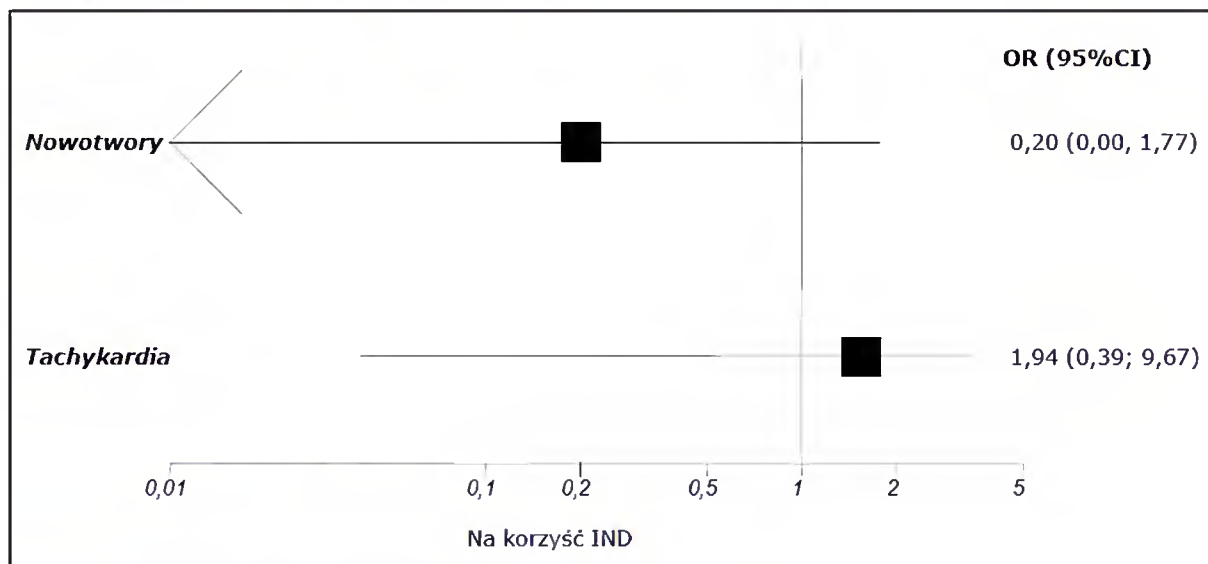
Nowotwory, tachykardia

Rozwój nowotworu odnotowano u 5 pacjentów w grupie FOR, natomiast w grupie leczonej IND wyłącznie u 1 pacjenta. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

Częstość występowania tachykardii była niska i kształtowała się na poziomie około 1% w obu

grupach terapeutycznych. Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

Szczegółowe informacje zebrano na wykresie poniżej.

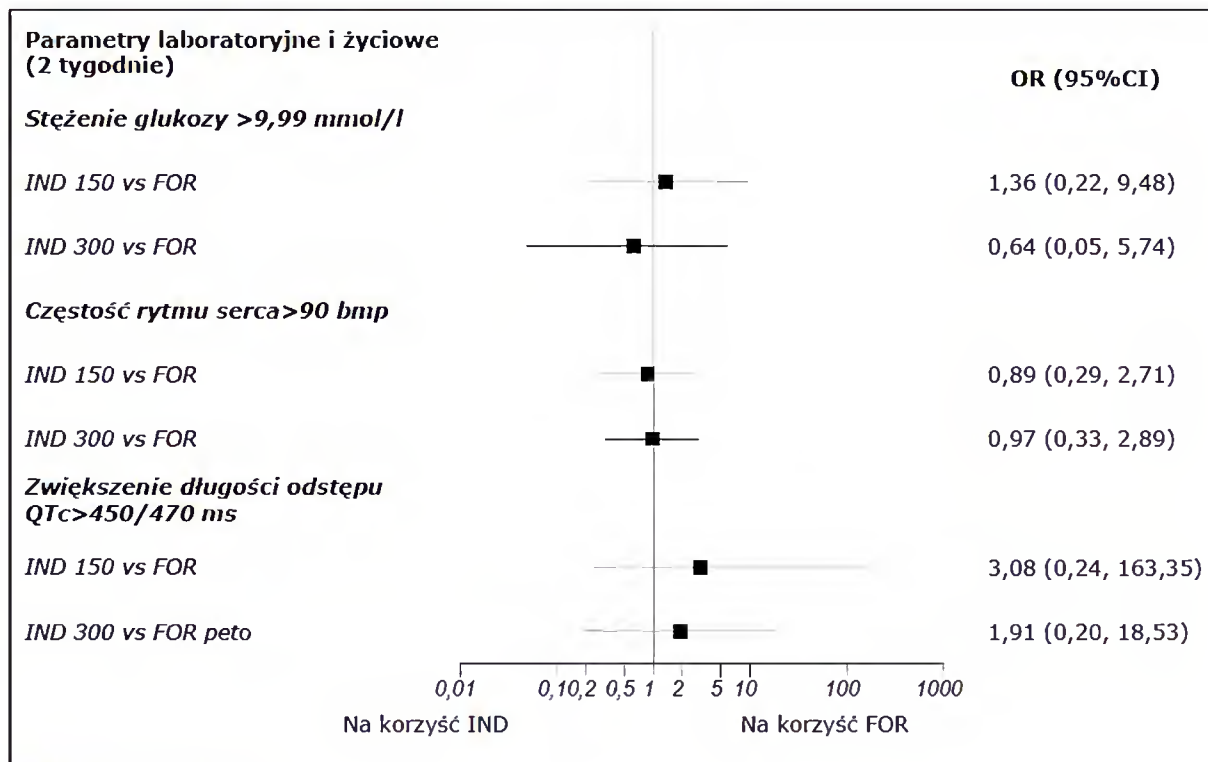


*Obliczono metodą Peto

Parametry laboratoryjne i życiowe

Częstość występowania nieprawidłowości w analizowanych parametrach laboratoryjnych i życiowych była niska i porównywalna pomiędzy

ocenianymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.



*Obliczono metodą Peto

Analiza porównawcza efektywności klinicznej indakaterolu w porównaniu z salmeterolem w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne z randomizacją (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia (*INSIST*, *INLIGHT 2*) z okresem obserwacji wynoszącym 12 i 26 tygodni. Oba eksperymenty bezpośrednio porównują efektywność kliniczną

indakaterolu z salmeterolem w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Do analizy włączono wyniki 1786 pacjentów: 890 w grupie IND 150 oraz 896 w grupie SAL.

Analiza skuteczności klinicznej

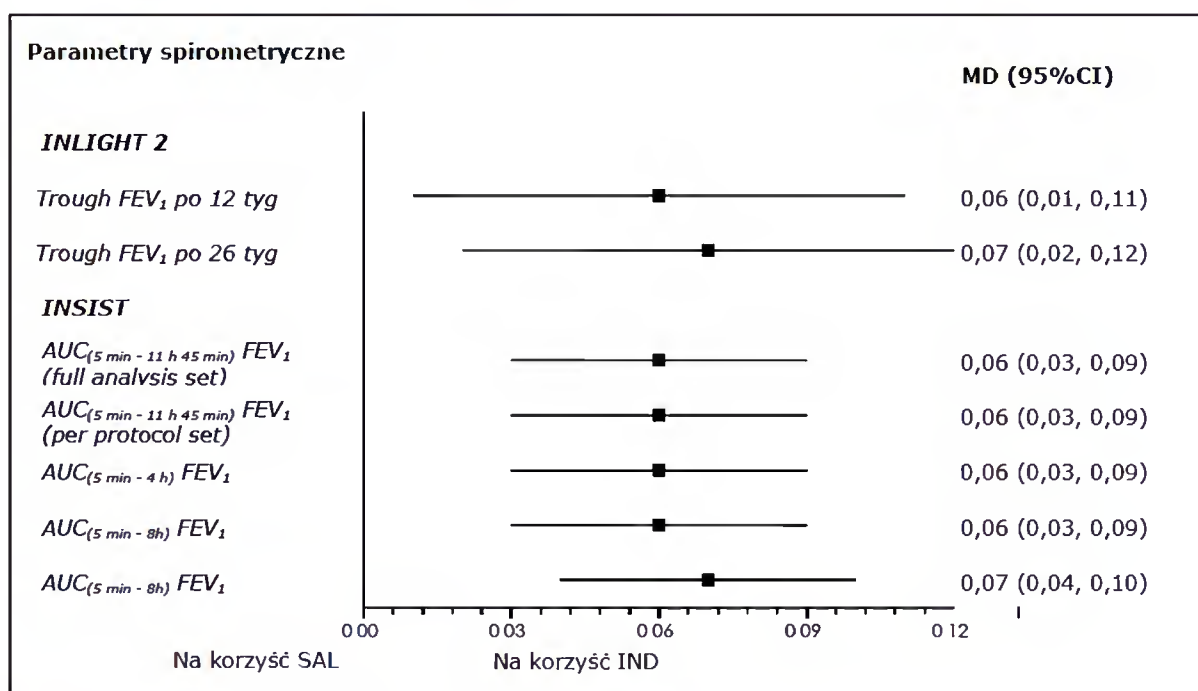
Parametry spirometryczne

W badaniu *INLIGHT 2* oceniano średnie końcowe wartości parametru *trough* FEV₁ po 12 i 26 tygodniach terapii. Różnice średnich końcowych dla tego parametru wykazują znamienność statystyczną na korzyść indakaterolu.

Natomiast w próbie klinicznej *INSIST* oceniano wartość pola pod krzywą AUC dla FEV₁

w różnych przedziałach czasowych. Obliczone wartości różnicy średnich końcowych wykazały znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (niezależnie od stopnia zaawansowania POChP).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione na wykresie poniżej.



Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych

Obliczona średnia różnica zmian dla FEV₁ 5 min. po podaniu leku (dzień 1) pomiędzy grupami indakaterolu i salmeterolu wyniosła 0,05 l (95% CI: 0,03; 0,07) i wykazuje znamienność statystyczną na

korzyść indakaterolu. Podczas wizyt kontrolnych w innych punktach czasowych różnica ta wahała się w przedziale 60 ml – 100 ml (p <0,001).

Ocena zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów

W badaniu *INLIGHT 2* istotnie większą poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia mierzoną

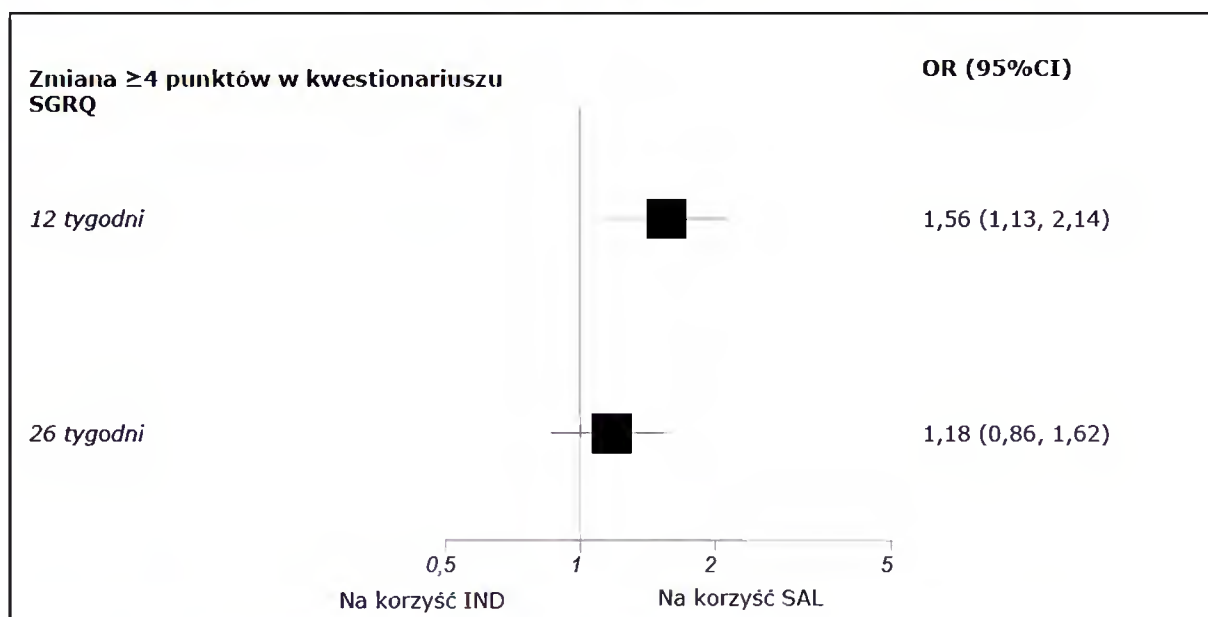
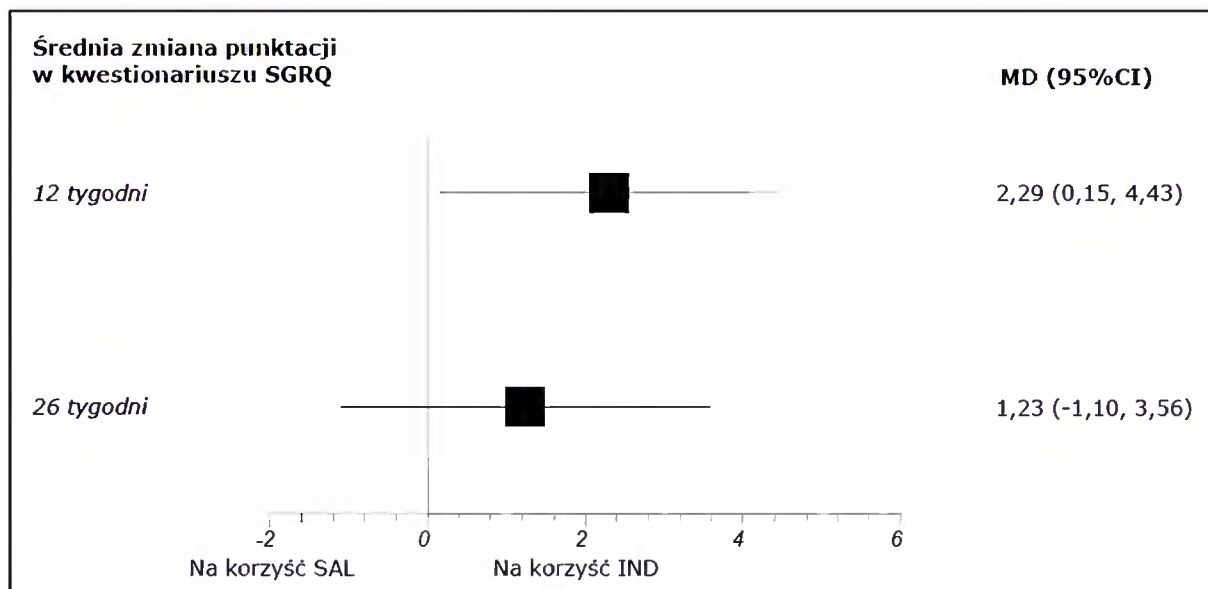
średnią zmianą wyniku w kwestionariuszu SGRQ (*ST George's Respiratory Questionnaire*) względem

wartości wyjściowej podczas 12 tygodni obserwacji odnotowano wśród pacjentów z grupy IND w porównaniu z SAL. Po 26 tygodniach leczenia wyniki dla tego punktu końcowego nie są znamienne statystycznie.

Podobnie, odsetek pacjentów z istotną klinicznie zmianą o ≥ 4 punkty w kwestionariuszu SGRQ

jednostki w stosunku do wartości początkowej był istotnie wyższy w grupie IND. Obliczony iloraz szans wykazuje znamienność statystyczną jedynie dla wyników po 12 tygodniach leczenia.

Poniższe wykresy zawierają szczegółowe informacje.



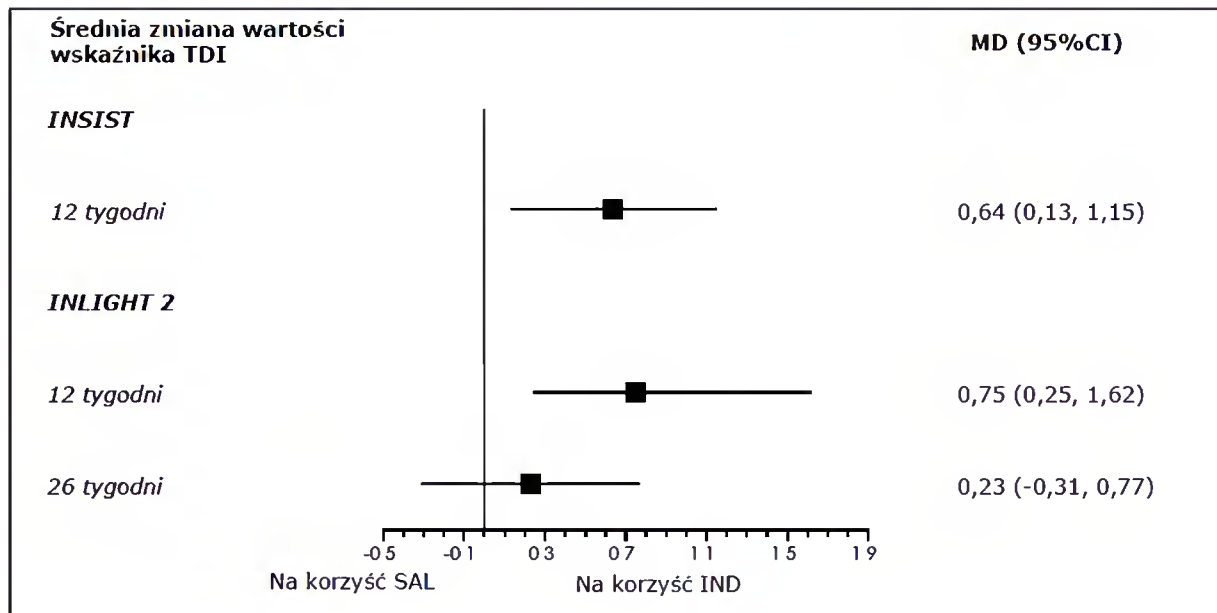
Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI

Analizując wyniki uzyskane w próbie klinicznej *INSIST* można stwierdzić, iż u większego odsetka pacjentów w grupie IND wystąpiła poprawa stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI w porównaniu do grupy otrzymującej salmeterol w 12-tygodniowym okresie leczenia. Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego jest znamienny

statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynosi 1,35 (95% CI: 1,05; 1,75). Ponadto, odnotowano większą zmianę w średniej wartości wskaźnika TDI w grupie IND. Obliczona różnica średnich zmian dla w/w punktu końcowego jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W badaniu *INLIGHT 2* przedstawiono informacje na temat średniej zmiany wartości wskaźnika TDI po 12 i 26 tygodniach leczenia. Dla obu okresów obserwacji większą średnią zmianę wskaźnika TDI zaobserwowano u pacjentów leczonych

indakaterolem. Analiza statystyczna wykazała statystyczną zmienność wyników jedynie dla 12 tygodni terapii. Szczegółowe informacje zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Ocena aspektów choroby według pacjenta

W obu analizowanych próbach klinicznych (*INLIGHT 2*, *INSIST*) dokonano oceny różnych aspektów choroby związanych między innymi z wartością parametru PEF, odsetkiem dni ze złą kontrolą POChP oraz zmianą w średnim zapotrzebowaniu na leki doraźne (salbutamol).

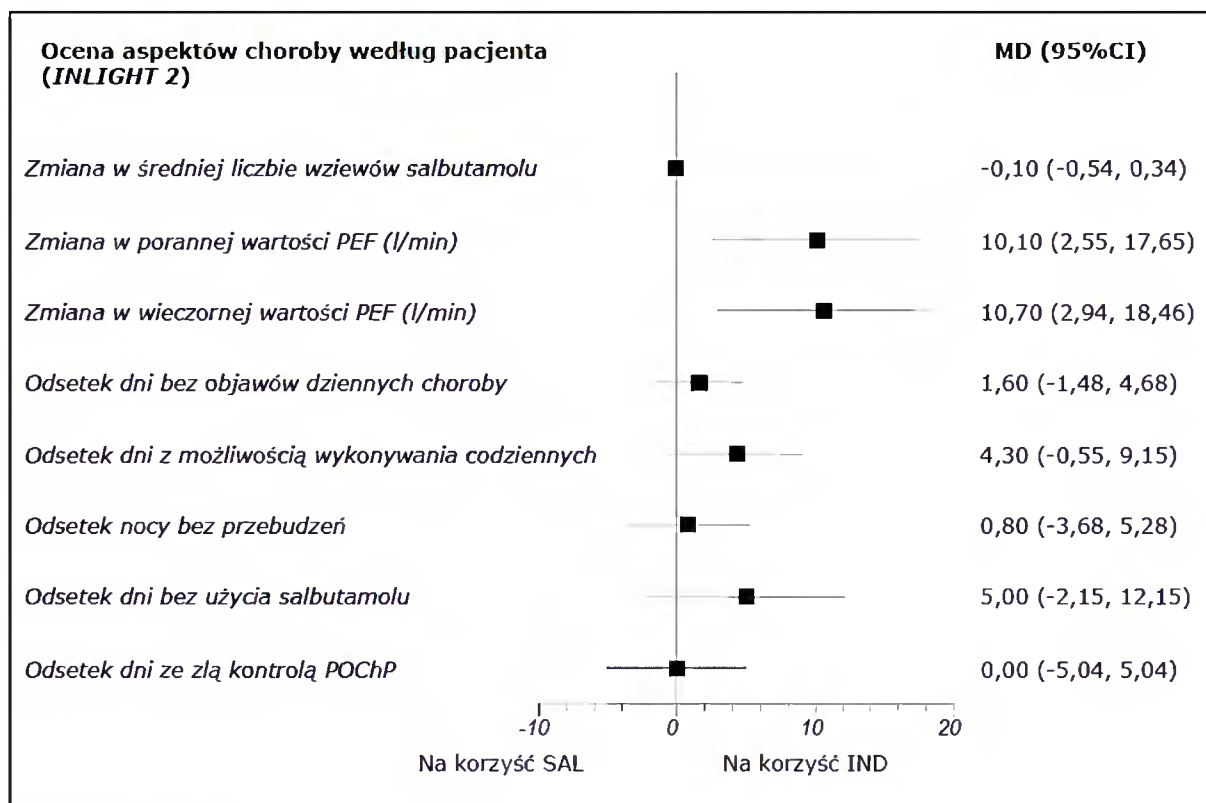
W badaniu *INLIGHT 2* odnotowano jednakowe zmniejszenie odsetka dni ze złą kontrolą POChP zarówno w grupie otrzymującej indakaterol jak i w grupie salmeterolu (34,1%; SD: 32,04) podczas 26 tyg. leczenia.

Na podstawie wyników badania klinicznego *INLIGHT 2* można stwierdzić, iż większą zmianę w porannej/wieczornej wartości PEF odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących indakaterol.

Obliczone różnice średnich zmian wykazują statystyczną zmienność na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych obliczone różnice średnich zmian nie wykazały statystycznej zmienności.

Dodatkowo, odsetek dni bez konieczności użycia leku doraźnego po 12 tyg. leczenia był wyższy w grupie leczonej IND w porównaniu do grupy leczonej SAL (dane zaczerpnięte z abstraktu *Korn 2010*, próba kliniczna *INSIST*). Uzyskana różnica wynosiła 4,4 (SE: 1,94) i była statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (<0,05).

Szczegółowe informacje na temat omawianych punktów końcowych zamieszczono poniżej.



Zaostrzenia POChP

Częstość występowania zaostrzeń POChP była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND 150 vs SAL). Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej. Przedstawiony przez autorów badania *INLIGHT 2*

hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń POChP w danym punkcie czasowym (indakaterol w porównaniu z placebo). Hazard względny dla SAL vs PL osiągnął znamienność statystyczną, HR= 0,66 (95% CI: 0,45; 0,96).

Analiza bezpieczeństwa dla krótkiego okresu obserwacji w badaniu *INSIST* (12 tygodni)

Zgony

W trakcie trwania badania odnotowano łącznie 3 zgony (2 w grupie IND oraz 1 zgon w grupie SAL). Główną przyczyną zgonu w grupie leczonej IND był nagły zawał serca i niezdiagnozowany rak żołądka.

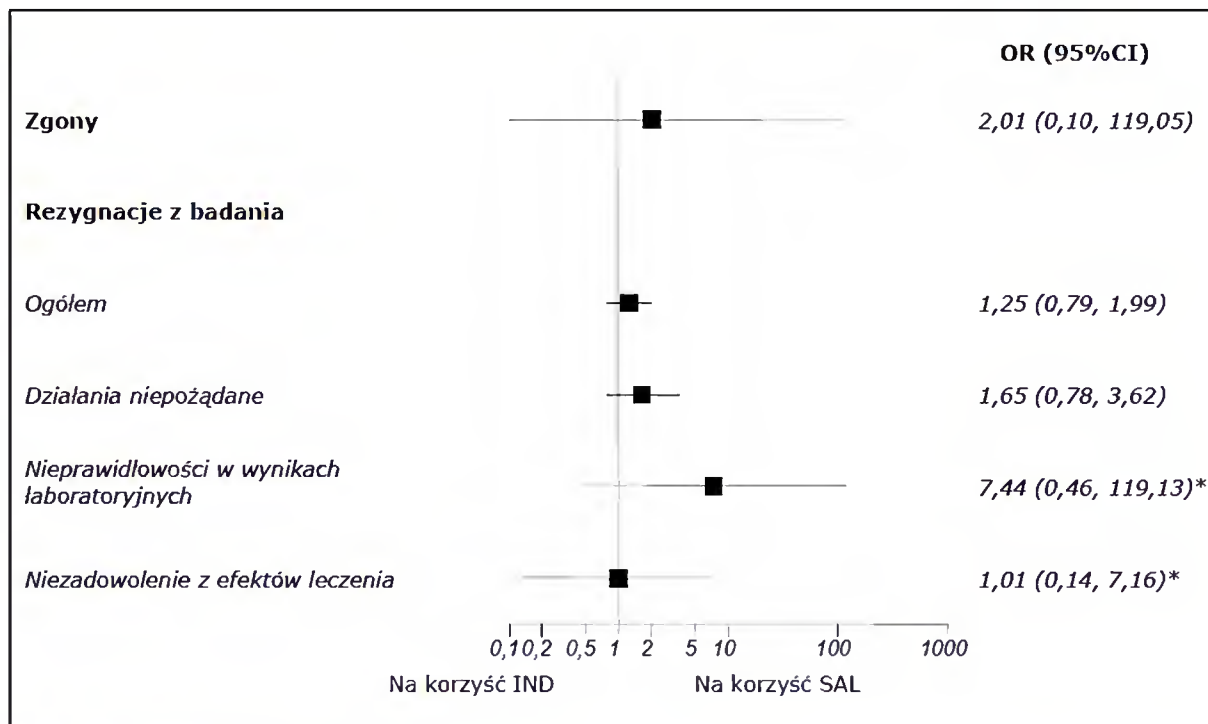
Natomiast w grupie SAL pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej. Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans dla w/w punktu końcowego nie wykazuje znamienności statystycznej.

Rezygnacje z badania

Częstość rezygnacji z uczestnictwa w badaniu *INSIST* była niska i porównywalna między grupami terapeutycznymi. Obliczenia wskazują na brak

znamienności statystycznej wyniku.

Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.



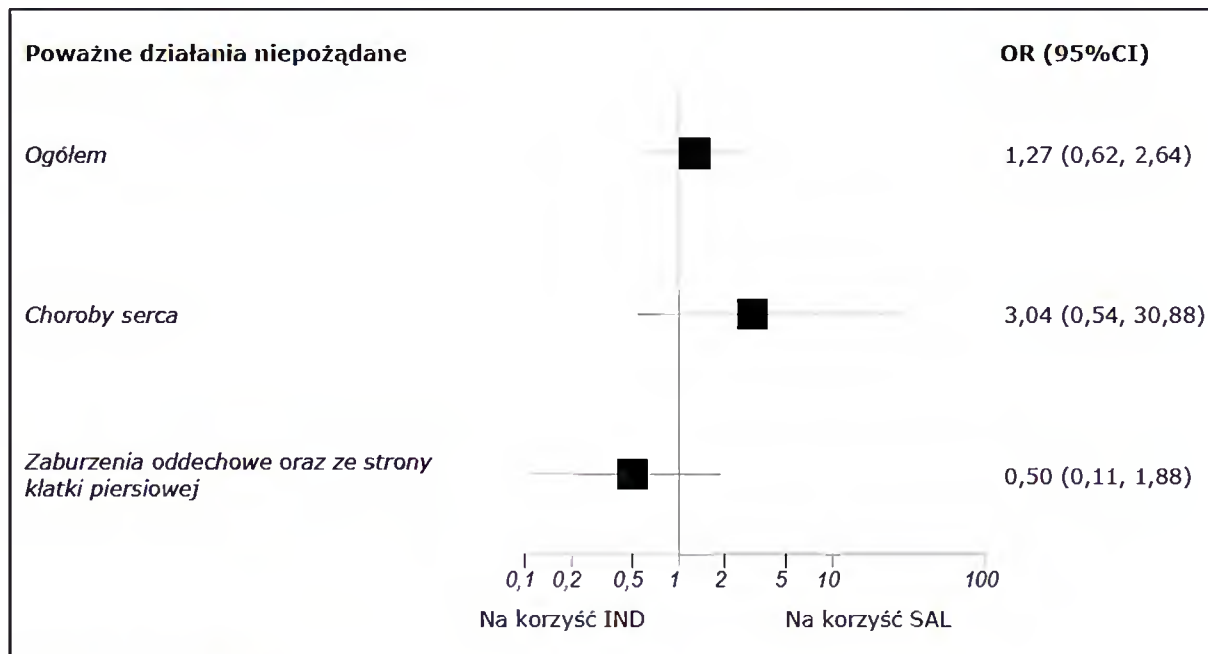
*Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane

W grupie IND odnotowano nieznacznie wyższy odsetek pacjentów u których wystąpiły poważne działania niepożądane (3,6%) w porównaniu do grupy

otrzymującej SAL (2,8%). Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

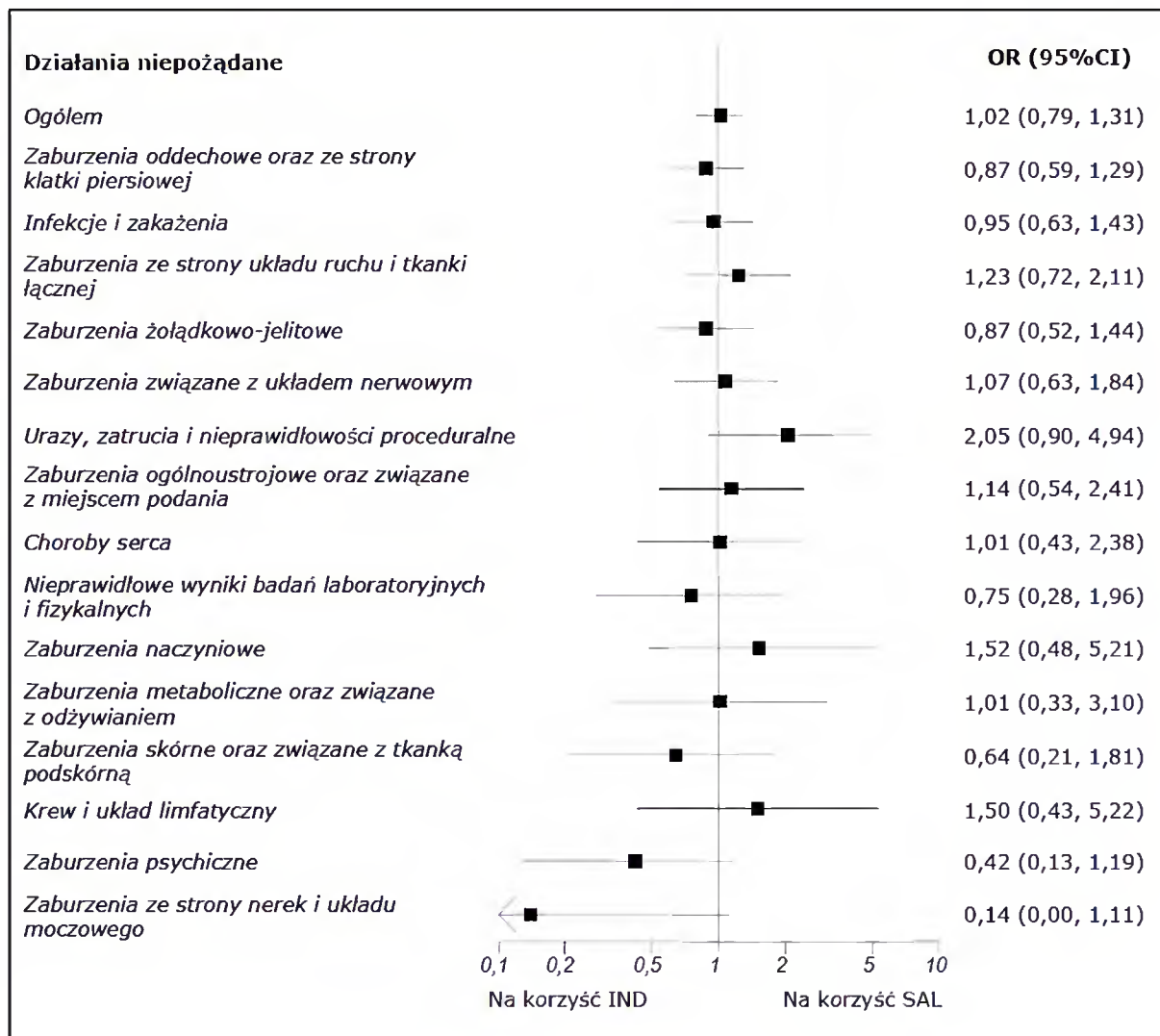
Wyniki przedstawiono poniżej w formie wykresu.



Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u podobnej liczby pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Nie

wykazano znamienności statystycznej obliczeń.

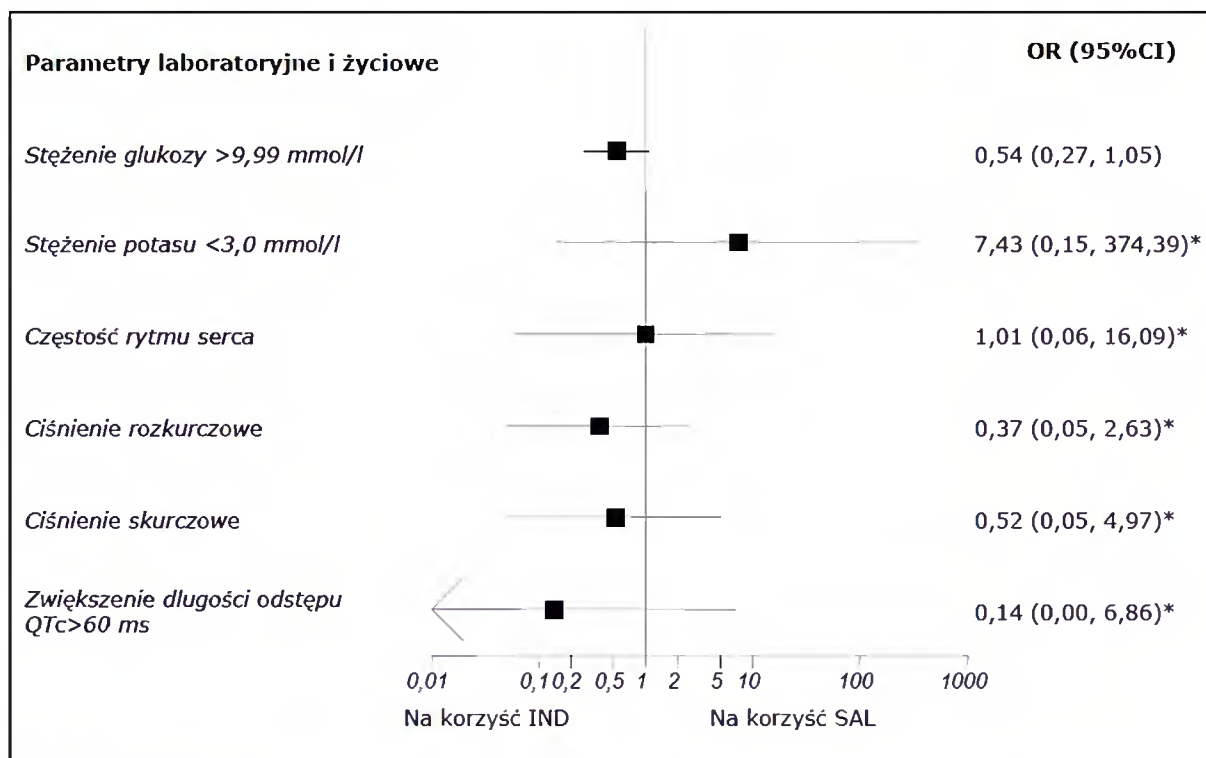


Parametry laboratoryjne i życiowe

Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz w parametrach życiowych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności

statystycznej. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków wydłużenia odstępu QTc > 500 ms.

Szczegółowe dane zebrano na wykresie poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Analiza bezpieczeństwa dla długiego okresu obserwacji w badaniu *INLIGHT 2* (26 tygodni)

Zgony

W trakcie trwania badania odnotowano wyłącznie 1 przypadek zgonu (w grupie IND). Zgon był spowodowany zatrzymaniem akcji serca pacjenta. Badacze zaznaczyli, iż zgon nie był związany

z zastosowanym leczeniem. Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego nie wykazuje znamienności statystycznej.

Rezygnacje z badania

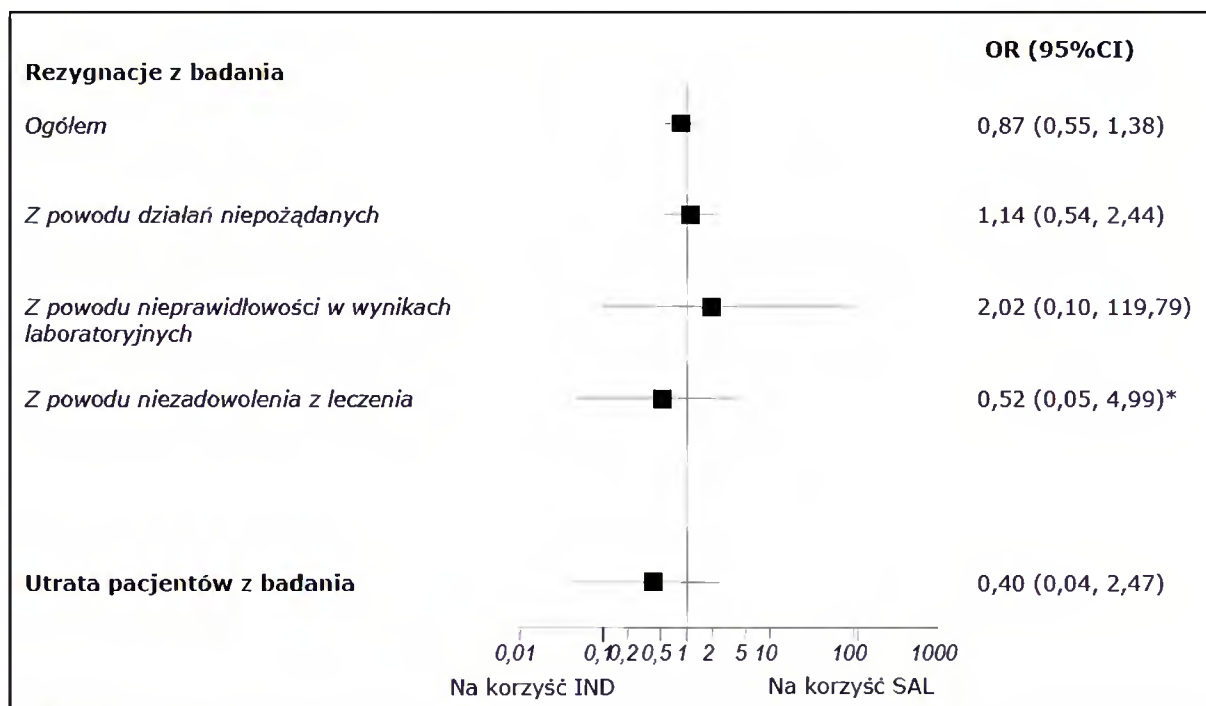
Odsetki pacjentów rezygnujących z badania (bez względu na przyczynę) są porównywalne w obu grupach terapeutycznych. Obliczenia nie wykazały

znamienności statystycznej wyników dla żadnego z w/w punktów końcowych.

Utrata pacjentów z badania

Odnotowano tylko 2 przypadki utraty pacjentów z okresu obserwacji w grupie IND, natomiast w grupie otrzymującej SAL utracono 5 pacjentów. Obliczony

iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej. Szczegółowe informacje przedstawiono w formie wykresu poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane

W analizie nie odnotowano znaczących różnic w występowaniu tego punktu końcowego między badanymi grupami terapeutycznymi.

Poważne działania niepożądane najczęściej

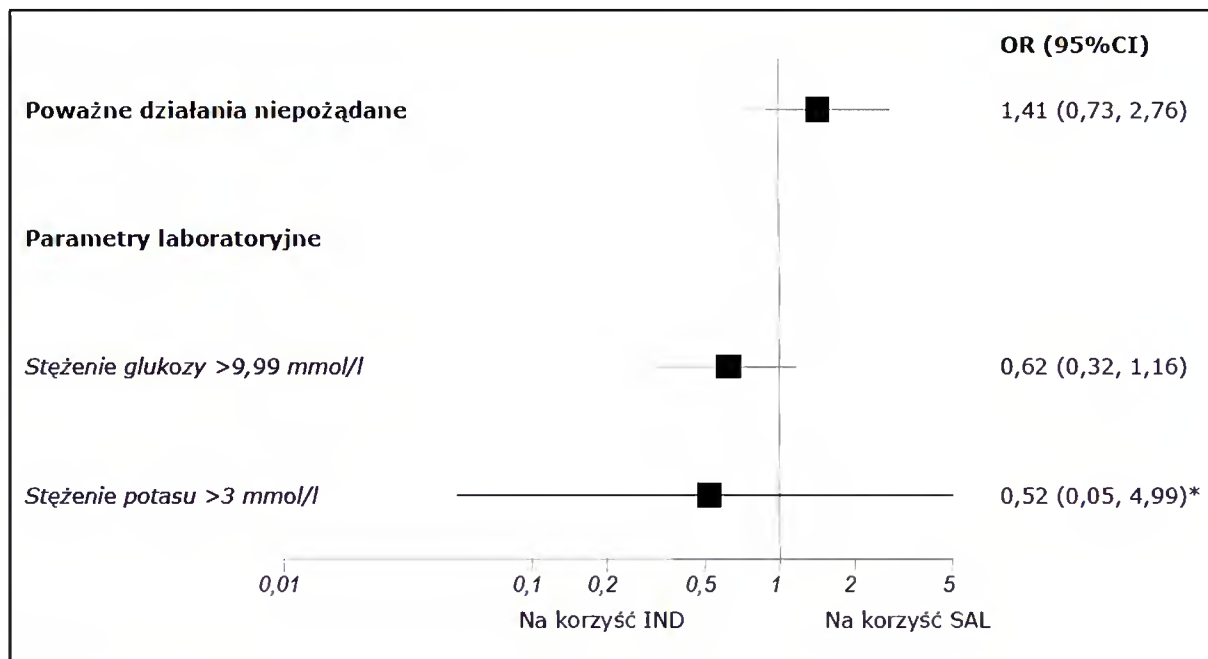
Parametry laboratoryjne

Podczas 26 tyg. okresu obserwacji odnotowano nieznacznie większy odsetek pacjentów grupie SAL (9,0%) u których stężenie glukozy >9,99 mmol/l w porównaniu do grupy otrzymującej IND (5,8%). Natomiast, u 3 pacjentów odnotowano stężenie

dotyczyły układu oddechowego (w tym pogorszenie POChP) oraz infekcji i zakażeń (w tym zakażenie dróg oddechowych).

potasu > 3,0 mmol/l (1 w grupie IND i oraz u 2 chorych w grupie SAL). Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Szczegółowe informacje na temat omawianych punktów końcowych zamieszczono poniżej.



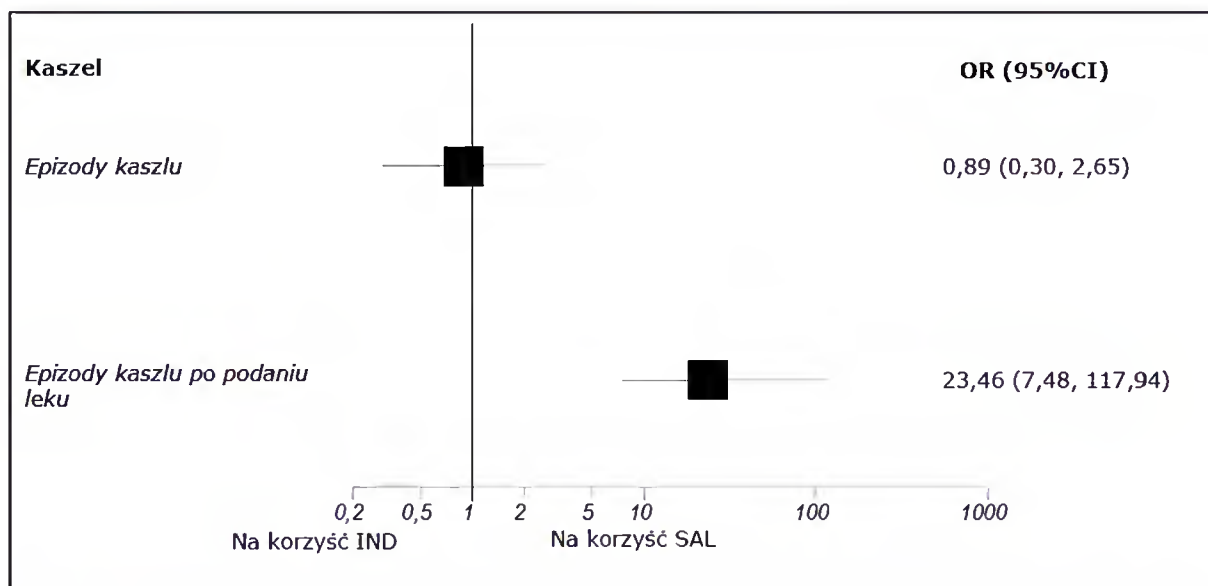
*Obliczono metodą Peto

Kaszel

W przypadku epizodów kaszlu odsetki pacjentów były podobne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone na podstawie dostępnych danych ilorazy szans nie wykazały znamiennej statystycznej.

Natomiast, epizody kaszlu po podaniu leku występowały znacznie częściej wśród pacjentów leczonych indakaterolem.

Szczegółowe informacje zostały zawarte na wykresie poniżej.

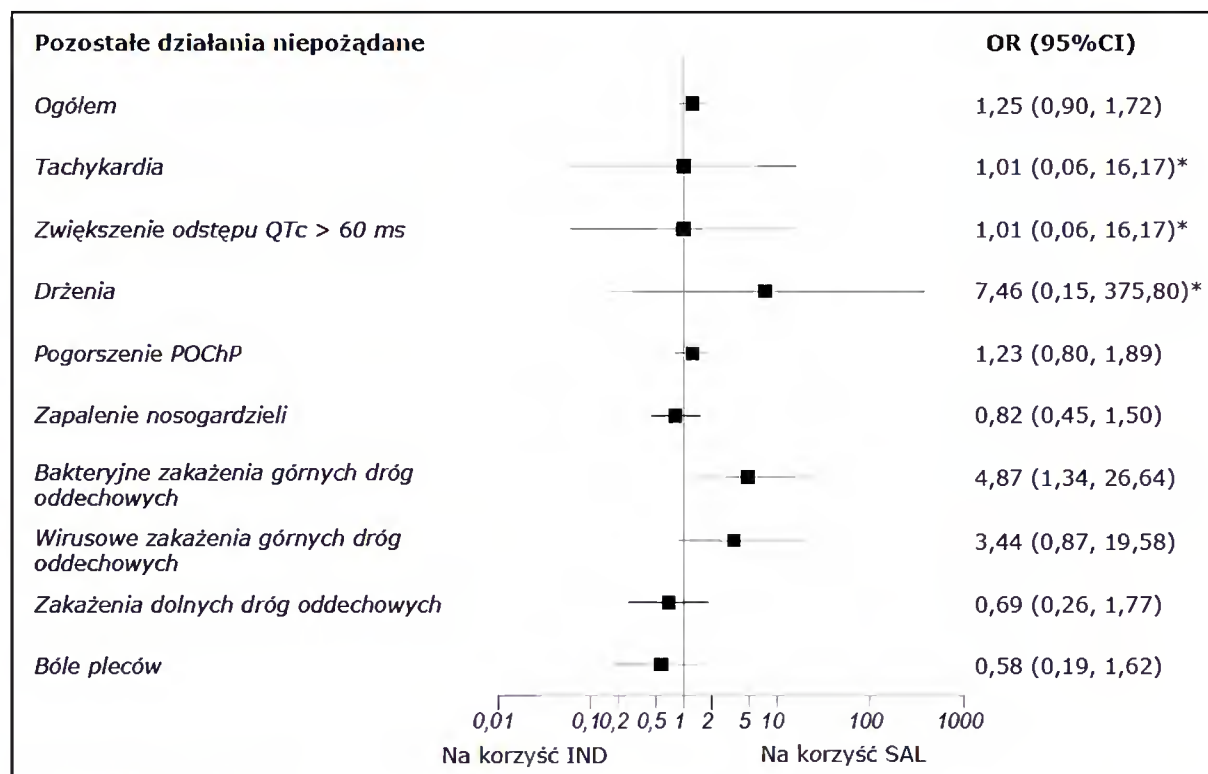


Działania niepożądane

Nie odnotowano znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych wśród pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Wyjątkiem były bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych. Dla tego punktu końcowego większy odsetek pacjentów

odnotowano w grupie IND i obliczony iloraz szans wykazuje znamiennej statystycznej (wynik na niekorzyść ocenianej interwencji).

Szczegółowe informacje zebrano na wykresie poniżej.



*Obliczono metodą Peto

Zbiornicze zestawienie wyników oceny efektywności klinicznej indakaterolu

W tabeli poniżej zestawiono wyniki całościowej oceny efektywności klinicznej indakaterolu OD, na podstawie badań pierwotnych i wtórnych.

Tabela 112. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa indakaterolu OD

Domeny oceny efektywności klinicznej	Indakaterol (OD) versus:			
	Placebo	LABA (TD)‡	Salmeterol (TD)†	Formoterol (TD)†
Poprawa w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	+ [¥]	+	+	+
Redukcja wskaźnika nasilenia duszności TDI	+ [¥]	+	+ [^]	+ [^]
Poprawa jakości życia zależnej od zdrowia mierzonej kwestionariuszem SGRQ	+ [¥]	+	+ [^]	=
Redukcja zaostrzeń POChP	+ [£]	=	=	=
Bezpieczeństwo i tolerancja	= [§]	=	=	=

+ - przewaga indakaterolu; = - brak różnic (istotnych klinicznie); † - na podstawie własnego przeglądu systematycznego (analiza główna); ‡ - na podst. przeglądu systematycznego z metaanalizą *Rodriguez 2012*; ¥ - na podst. metaanaliz *Decramer 2013* i *Jones 2011*; £ - RCT INVOLVE; § - na podst. przeglądu systematycznego *Chung 2013*; ^ - w 12 tyg. obserwacji

12. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE

12.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 113.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND vs FOR w leczeniu pacjentów z POChP; *INHANCE* (2 tyg. okres leczenia, IND 150 oraz IND 300 vs FOR), *INVOLVE* (52 tyg. okres leczenia, IND 300 vs FOR)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD**/RR/NNI/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: trough FEV₁								
<i>INHANCE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	Trough FEV₁ po 2 tyg.# MD = 0,07 vs FOR Trough FEV₁ po 2 tyg.# MD = 0,10 vs FOR	średnia*	krytyczna
<i>INVOLVE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	Trough FEV₁ po 12 tyg. MD = 0,1 (0,07; 0,13) Trough FEV₁ po 52 tyg. MD = 0,11 (0,05; 0,17) Średnia zmiana trough FEV₁ po 12 tyg. MD [^] = 110 ml (75,12; 144,83)	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: pole pod krzywą AUC (FEV₁)								
<i>INHANCE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	AUC_(1-4 h) FEV₁ (IND 150 vs FOR)# MD = 0,01 vs FOR AUC_(1-4 h) FEV₁ (IND 300 vs FOR)# MD = 0,06 vs FOR	średnia*	ważna
<i>INVOLVE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	AUC_(5 min-11 h 45 min) FEV₁# MD = 0,08 vs FOR, p<0,05 AUC_(5 min-4 h) FEV₁#	średnia\$*	ważna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD**/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
						MD = 0,11 I (0,05; 0,17)		
punkt końcowy: wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	-	średnia\$*	ważna
punkt końcowy: ocena stopnia nasilenia duszności według TDI								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	IND 150 vs FOR# MD = 0,45 vs FOR, p<0,05	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: ocena jakości życia								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: wskaźnik BODE								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	-	średnia*	ważna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD**/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ocena aspektów choroby według pacjenta								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	Zmiana w średniej liczbie wzięć salbutamolu na dobę # MD = 0,34 vs FOR, p < 0,05 Zmiana w porannej wartości PEF (l/min) # MD = 11,3 vs FOR, p ≤ 0,001 Zmiana w wieczornej wartości PEF (l/min) # MD = 8,9 vs FOR p ≤ 0,001 Odsetek dni bez użycia salbutamolu # MD = 6,3 vs FOR, p < 0,01	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: zaostrzenia POChP								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	-	średnia*	krytyczna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

* Analiza ITT niezachowana

** Różnica średnich końcowych

\$ Wartości średnie ocenianego parametru w grupie placebo oraz zostały przedstawione dla podgrupy pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w ciągu 24 godzin od podania dawki leku

Obliczono na podstawie wyników względem placebo, poziomy istotności podane przez autorów badania

^ Różnica średnich zmian

Tabela 114.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND 150 vs SAL w leczeniu pacjentów z POChP; *INSIST* (12 tyg. okres leczenia) *INLIGHT 2* (12 oraz 26 tyg. okres leczenia)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: trough FEV₁								
<i>INLIGHT 2</i>	z randomizacją (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	12 tyg. MD = 0,06 I (0,01; 0,11)	wysoka*	krytyczna
						26 tyg. MD = 0,07 I (0,07; 0,12)	wysoka*	
punkt końcowy: wartości AUC_(5 min-11 h 45 min) FEV₁ analiza <i>per protocol</i> i <i>full analysis set</i> oraz AUC dla FEV₁ w różnych przedziałach czasowych								
<i>INSIST</i>	z randomizacją (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	Analiza <i>full analysis set</i> MD = 0,06 I (0,03; 0,09) Analiza <i>per protocol</i> MD = 0,06 I (0,03; 0,09) AUC_(5min-4h) FEV₁ MD = 0,06 (0,03; 0,09) AUC_(5min-8h) FEV₁ MD = 0,06 (0,03; 0,09) AUC_(8h-11 h 45 min) FEV₁ MD = 0,07 (0,04; 0,10)	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych								
<i>INLIGHT 2</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	FEV₁ po 5 min. od podania leku dzień 1 MD = 0,05 (0,03; 0,07)	wysoka*	ważna
punkt końcowy: ocena jakości życia								
<i>INLIGHT 2</i>	z randomizacją	bez poważnych	nie dotyczy	tak	-	12 tyg. Obniżenie punktacji SGRQ o co najmniej 4 jednostki RR = 1,24 (1,07; 1,43)	wysoka*	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

	(IIA)	ograniczeń					NNT = 10 (6; 30) Średnia zmiana punktacji SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej MD = 2,29 (0,15; 4,43)		
						26 tyg.	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: ocena stopnia nasileniaduszności według TDI									
INSIST	z randomizacją (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		Klinicznie istotna poprawa stopnia nasilenia duszności RR = 1,11 (1,02; 1,21) NNT = 15 (9; 82) Średnia zmiana wartości wskaźnika TDI MD= 0,64 (0,13; 1,15)	wysoka*	krytyczna
INLIGHT 2	z randomizacją (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	12 tyg.	Średnia zmiana wartości wskaźnika TDI MD = 0,75 (0,25; 1,25)	wysoka*	krytyczna
						26 tyg.	-	wysoka*	
punkt końcowy: ocena aspektów choroby według pacjenta									
INLIGHT 2	z randomizacją (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		Zmiana w porannej wartości PEF (26 tyg.) MD** = 10,1 l/min (2,55; 17,65) Zmiana w wieczornej wartości PEF (26 tyg.) MD** = 10,7 l/min (2,94; 18,46)	wysoka*	krytyczna
								wysoka*	
INSIST	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		Odsetek dni bez potrzeby użycia leku doraźnego (12 tyg.)^^ MD = 4,4% (SE: 1,94) (p <0,05)	średnia**	ważna

punkt końcowy: zaostrzenia POChP								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna

- 1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
 4 Wykazanie zależności efektu od dawki
 * Analiza ITT niezachowana
 **Różnica średnich zmian^^ Wyniki podane przez autorów badania *INSIST*
 * Brak możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak precyzyjnych danych liczbowych

12.2. Bezpieczeństwo

Tabela 115.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND z FOR w leczeniu pacjentów z POChP; *INHANCE* (2 tyg. okres leczenia, IND 150 oraz IND 300 vs FOR), *INVOLVE* (52 tyg. okres leczenia, IND 300 vs FOR)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
2 tygodnie leczenia								
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
INHANCE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane								
INHANCE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: działania niepożądane								
<i>INHANCE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
punkt końcowy: parametry laboratoryjne i życiowe								
<i>INHANCE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
52 tygodnie leczenia								
punkt końcowy: zgony								
<i>INVOLVE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
<i>INVOLVE</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: kaszel								

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	Kaszel OR = 1,94 (1,03; 3,78) NNH = 30 (16; 282)	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	Pogorszenie POChP RR = 0,29 (0,11; 0,75) NNT = 37 (20; 134)	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: nowotwory								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
punkt końcowy: tachykardia								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: parametry laboratoryjne i życiowe								
INVOLVE	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna

- 1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
 4 Wykazanie zależności efektu od dawki
 * Analiza ITT niezachowana

Tabela 116.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND 150 z SAL w leczeniu pacjentów z POChP; INSIST (12 tyg. okres leczenia) oraz INLIGHT 2 (26 tyg. okres leczenia)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
12 tygodni leczenia								
punkt końcowy: zgony								
INSIST	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
INSIST	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: poważne działania niepożądane								
<i>INSIST</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane								
<i>INSIST</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: parametry laboratoryjne i życiowe								
<i>INSIST</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
26 tygodni leczenia								
punkt końcowy: zgony								
<i>INLIGHT 2</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
<i>INLIGHT 2</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki RR/NNT/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: utrata pacjentów z badania								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
punkt końcowy: parametry laboratoryjne								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka*	krytyczna
punkt końcowy: kaszel								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	Epizody kaszlu po podaniu leku RR = 19,51 (6,57; 58,47) NNH = 6 (5; 8)	wysoka*	ważna
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane								
INLIGHT 2	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych RR = 4,71 (1,47; 15,20) NNH = 30 (17; 96)	wysoka*	ważna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym (punkty końcowe: epizody kaszlu po podaniu leku, bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych); 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki; * Analiza ITT niezachowana; ** Różnica średnich końcowych

13. WNIOSKI

13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest skuteczniejsze i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z formoterolem i salmeterolem?

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane badania kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Próby kliniczne bezpośrednio porównujące indakaterol z formoterolem:

- *INHANCE* (Barnes 2010, Donohue 2010);
- *INVOLVE* (Dahl 2010);

Badania kliniczne bezpośrednio porównujące indakaterol z salmeterolem:

- *INLIGHT 2* (Kornmann 2011);
- *INSIST* (Korn 2011).

Wszystkie odnalezione w/w próby kliniczne oceniały efektywność kliniczną indakaterolu w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością i dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 3713 pacjentów (2384 przyjmujących indakaterol, 434 przyjmujących formoterol i 895 - salmeterol).

Indakaterol okazał się skuteczniejszy (wyniki znamienne statystycznie) od salmeterolu podczas 12 tyg. leczenia w ocenie parametrów spirometrycznych (wartości *trough* FEV₁, wartości AUC dla FEV₁; wskaźników oceniających jakość życia, w poprawie stanu duszności wg wskaźnika TDI oraz w odsetku dni bez użycia leku ratunkowego). Ponadto, indakaterol wykazał większą zmianę w porannej/wieczornej wartości PEF oraz wartości *trough* FEV₁ w porównaniu do salmeterolu podczas 26 tyg. okresu leczenia. W przypadku oceny pozostałych punktów końcowych w długim okresie obserwacji oceniane interwencje cechują się podobnym profilem skuteczności (wyniki nieznamiennie statystycznie). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 26 tygodni wykazała, iż indakaterol cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa (wyniki nieznamiennie statystycznie) w porównaniu do salmeterolu. Jedynie w przypadku punktów końcowych: epizody kaszlu po podaniu leku oraz bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych uzyskane wyniki były znamienne statystycznie na korzyść komparatora.

Podobnie, wykazano większą skuteczność indakaterolu (w dawce 300 µg) w porównaniu z formoterolem pod względem wartości parametrów spirometrycznych. Większe różnice uzyskano po dłuższym leczeniu, nie wiązało się to jednakże ze znamionymi różnicami w jakości życia

mierzonej kwestionariuszem SGRQ. Oprócz tego pacjenci leczeni indakaterolem (w dawce 300 µg) wykazywali znamienne większą zmianę w średniej liczbie wzięć salbutamolu na dobę, porannym i wieczornym PEF oraz odsetku dni bez użycia salbutamolu. Indakaterol i formoterol cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Znamienne statystycznie ilorazy szans uzyskano jedynie dla kaszlu (na niekorzyść interwencji) oraz pogorszenia POChP jako działania niepożądanego prowadzącego do rezygnacji z leczenia (na korzyść indakaterolu).

Ponadto, indakaterol w porównaniu z formoterolem i salmeterolem jako jedyny wykazuje istotne klinicznie korzyści w relacji do placebo: zmiana FEV₁ powyżej 120 ml, zmiana stopnia duszności TDI powyżej 1 punktu, obniżenie punktacji SGRQ (wzrost jakości życia), o co najmniej 4 punkty. Świadczy to dodatkowo o korzyściach płynących ze stosowania indakaterolu w praktyce klinicznej.

Ważne jest, iż kaszel po podaniu leku występujący znacznie częściej wśród pacjentów otrzymujących indakaterol nie miał żadnych istotnych klinicznie konsekwencji. Kaszel ten trwał kilka sekund nie był związany ze skurczem oskrzeli oraz wzrostem częstości rezygnacji z badania.

Należy także nadmienić, iż indakaterol podawany jest raz dziennie w jednej inhalacji, natomiast w przypadku formoterolu czy salmeterolu wymagane są zwykle dwie a w ciężkiej POChP nawet cztery inhalacje. Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia indakaterolem skutecznie wpływa na poprawę wydolności układu oddechowego, jakość życia oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji.

13.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie raz dziennie indakaterolu w dawce 150 µg lub 300 µg w postaci doustnej pacjentom z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) można uznać za terapię bezpieczną oraz dobrze tolerowaną.

Randomizowane badania kliniczne porównujące indakaterol z placebo w krótkim (26 tyg.) i długim (56 tyg.) okresie obserwacji, dowodzą, iż indakaterol wykazywał podobny profil bezpieczeństwa do placebo.

Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym w grupie indakaterolu był kaszel, który występował podczas inhalacji indakaterolu. Przy czym, należy zaznaczyć, iż kaszel miał charakter przejściowy i trwał zazwyczaj kilka sekund oraz nie wpływał na zmniejszenie skuteczności indakaterolu.

Zarówno w grupie indakaterolu jak i placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w krótkim okresie obserwacji było pogorszenie POChP oraz ból głowy. Natomiast po 52 tyg. obserwacji zaliczono pogorszenie POChP oraz zapalenie nosogardzieli. Ocena incydentów sercowo-naczyniowych w krótkim okresie obserwacji (14 dni) dowodzi, iż zastosowanie indakaterolu podawanego w dawce 300 µg jest dobrze tolerowane u pacjentów z POChP oraz liczba odnotowanych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych była stosunkowo niska

i porównywalna z grupą pacjentów leczonych placebo. Istotny jest fakt, iż nie odnotowano w trakcie leczenia żadnych klinicznie istotnych nieprawidłowości w zapisie EKG w obydwu analizowanych grupach terapeutycznych. Ocena parametrów życiowych zarówno w krótkim oraz w długim okresie czasu była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Badanie wtórne *Donohue 2011*, które przedstawiało analizę danych łączonych (*pooled analysis*) z 11 badań klinicznych porównujących indakaterol z placebo, potwierdziło, iż indakaterol posiada dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, który jest odpowiedni w leczeniu pacjentów z POChP.

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Onbrez Breezhaler® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niskie.

14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu dwóch odrębnych analiz dotyczący oceny bezpieczeństwa w następujących okresach: 2 i 12 tygodni (krótki okres obserwacji) oraz 26 i 52 tygodnie (długi okres obserwacji). Zastosowana w poszczególnych próbach metodologia pozwala wnioskować o braku istotnej heterogeniczności między badaniami, która mogłaby się przełożyć na różnice w efektach.

Ponadto, ze względu na rozbieżność w sposobie oceny i przedstawienia analizowanych punktów końcowych przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Wyniki z włączonych prób zostały przedstawione osobno.

Ocenę bezpieczeństwa poszerzono o dodatkowe dane: porównania indakaterolu z placebo z RCT włączonych do analizy głównej i innych RCT o długim czasie obserwacji, badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, informacje ze stron internetowych EMA, FDA i URPL oraz raporty PSUR. Nie odnaleziono opublikowanych badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo indakaterolu.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano parametry spirometryczne (wartość FEV₁; *trough* FEV₁) oraz wyniki szczególnie istotne z perspektywy pacjenta, tj. kontrolę objawów POChP (TDI, życie leków ratunkowych) i jakość życia (SGRQ) [1].

Wybór punktów końcowych został oparty m.in. na zaleceniach podanych przez ESH/ESC w dokumencie „*Concept paper on the need for revision of the points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease*”; (CPMP/EWP/562/98 London 19 luty 2009) [2].

W przypadku badań klinicznych *INLIGHT 2*, *INVOLVE* oraz *INHANCE* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

Wszystkie analizowane próby kliniczne cechowały się wysoką wiarygodnością. W skali Jadad otrzymały od 4 do 5 punktów.

Pewnym ograniczeniem badań (*INSIST*, *INLIGHT 2*, *INVOLVE*) jest przedstawienie wyników jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów, z tego też powodu nie było możliwe ich porównanie z wynikami uzyskanymi w innych badaniach. Dodatkowo, metoda najmniejszych

kwadratów zawsze daje błąd o najmniejszej sumie kwadratów. W szczególności, jeśli w danych występuje dużo elementów odstających, rezultaty mogą nie mieć nic wspólnego z rzeczywistą linią trendu.

Ze względu na dużą liczbę wyników, których niewłączenie uniemożliwiłoby poprawne przeprowadzenie analizy zdecydowano się na odczytanie wyników z wykresów (*INLIGHT 2*, *INVOLVE*, *INHANCE*). Taki sposób ekstrakcji danych niesie ze sobą ryzyko powstania błędów, jednakże brak wyników, nawet uzyskanych w tak niepewny sposób powoduje mniejsze ograniczenia analizy niż nie wzięcie tych danych pod uwagę.

Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników w próbach klinicznych (*INHANCE*, *INVOLVE*) w przypadku porównania indakaterolu z interwencjami aktywnymi - w badaniach wyniki prezentowane były w sposób szczątkowy (znamiennosc statystyczna p), co w większości przypadków uniemożliwiało wyrażenie wyników w postaci parametrów EBM (OR, RR, NNT).

W badaniu *INLIGHT 2*, *INHANCE*, *INVOLVE* dozwolone było przyjmowanie współistniejącej terapii wziewnymi kortykosteroidami, przez co mogły wpływać na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo, a tym samym prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników. Jednocześnie jednak należy podkreślić, że jednoczesne stosowanie wziewnych GKS u części pacjentów odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną leczenia POChP.

15. DYSKUSJA

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla indakaterolu nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W wyniku systematycznego wyszukiwania niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 4 próby kliniczne spełniające kryteria włączenia. Dwa badania z randomizacją (*INLIGHT 2*, *INSIST*) bezpośrednio porównywały indakaterol z salmeterolem oraz 2 RCT: *INVOLVE* i *INHANCE* porównujące indakaterol z formoterolem w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego.

Ze względu na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano limitów w postaci interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz bazy badań klinicznych zawartych na stronie internetowej wytwórcy.

15.2. Wybór komparatora

Jako komparatory do analizy klinicznej i ekonomicznej wybrano dwa leki: salmeterol i formoterol. Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wobec dużego wyboru refundowanych leków rozszerzających oskrzela, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stosowanych w POChP, uznano za zasadne wyłonienie najlepszych komparatorów na podstawie: zbliżonego mechanizmu działania i tej samej drogi podania (inhalacja) oraz braku możliwości stosowania w skojarzeniu z indakaterolem.

Salmeterol i formoterol spełniają wszystkie kryteria wyboru najlepszego komparatora dla indakaterolu: zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowią część aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w analizowanym wskazaniu, stosowane w Polsce oraz finansowane ze środków publicznych, należą do tej samej co indakaterol grupy farmakoterapeutycznej wybiórczych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA - *Long-acting beta₂-agonists*) i nie mogą być stosowane w skojarzeniu z indakaterolem. Wybór komparatorów został poparty przeglądem wytycznych klinicznych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych. Również w odnalezionym protokole przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* aktywny komparator

wobec indakaterolu w POChP zdefiniowano jako „LABA 2 razy dziennie”. We uzasadnieniu stwierdzono, że indakaterol „jest nową opcją w leczeniu stabilnej POChP i stanowi potencjalną, logiczną alternatywę wobec konwencjonalnych, długodziałających agonistów receptorów β 2-adrenergicznych, wymagających dawkowania 2 razy dziennie [patrz rozdz.: 4.4.1].

15.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wymagający prowadzenia leczenia rozszerzającego oskrzela - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i zawartym we wniosku o refundację leku Onbrez Breezhaler®.

W przypadku punktów końcowych: pole pod krzywą AUC (FEV₁) oraz *trough* FEV₁ uwzględniono następujące subpopulacje:

- ✓ pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub łagodniejszym (*INSIST*);
- ✓ pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania ciężki lub bardzo ciężki (*INSIST*).

15.4. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do systematycznego przeglądu RCT jest zgodna z populacją docelową (wnioskowaną): pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Ponadto, dla zwiększenia wiarygodności zewnętrznej wyniku analizy, do przeglądu systematycznego nie włączano badań przeprowadzonych w populacji innej niż kaukazydzka (np. azjatyckiej).

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału w analizowanych badaniach (*INHANCE*, *INVOLVE*, *INSIST*, *INLIGHT 2*) można wnioskować, że populacje wyjściowe analizowane w powyższych badaniach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił: 12 tygodni (*INLIGHT 2*), 26 tyg. (*INHANCE*, *INLIGHT 2*) oraz 52 tyg. (*INVOLVE*). Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków. Należy mieć ponadto na uwadze, że indakaterol należy do leków z grupy LABA – stosowanych od wielu lat w analizowanej populacji pacjentów.

We włączonych do analizy badaniach klinicznych pacjentów przydzielono do 4 grup terapeutycznych: IND podawany w dawce 150 μ g OD lub 300 μ g OD, FOR w dawce 12 μ g TD (*INHANCE*, *INVOLVE*) oraz SAL w dawce 50 μ g TD (*INSIST*, *INLIGHT 2*). Wszystkie oceniane interwencje były podawane w postaci doustnej za pomocą inhalatora. Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianych interwencji były zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Długość okresu leczenia i liczebność badanych populacji pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji ogólnej pacjentów. Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z badań bez

adekwatnej grupy kontrolnej, jak również dane z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR.

Dla zapewnienia wysokiej wiarygodności zewnętrznej wniosków poszukiwano dodatkowo informacji dotyczących parametrów istotnych dla praktycznej efektywności leku. W przypadku indakaterolu za istotne dla skuteczności w rzeczywistej populacji pacjentów uznano: parametry inhalatora Breezhaler, wpływające na łatwość i prawidłowość inhalacji oraz uproszczenie schematu dawkowania leku, tj. ograniczenie wymaganej liczby inhalacji do 1 dziennie.

15.5. Wiarygodność wewnętrzna

Wszystkie włączone badania kliniczne były wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi podwójnie zaślepienymi (*double-blind*).

Włączonym do analizy publikacjom przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z Wytycznymi AOTM). W przypadku prób klinicznych dotyczących porównania IND vs SAL (*INSIST*, *INLIGHT 2*) uzyskano maksymalną ilość punktów w skali Jadad. Natomiast próby kliniczne analizujące bezpośrednio IND vs FOR otrzymały 4 (*INVOLVE*) i 5 (*INHANCE*) punktów w skali Jadad. Uwzględnione badania cechują się więc wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

We włączonych do analizy badaniach losowego przydziału do grup terapeutycznych (IND vs SAL lub IND vs FOR) dokonano przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*). Proces losowej alokacji pacjentów do grup przeprowadzono wykorzystując stratyfikację pacjentów ze względu na status palenia tytoniu (*INSIST*, *INVOLVE*, *INHANCE*) oraz ze względu na stosowanie kortykosteroidów wziewnych (*INLIGHT 2*). Ponadto, badania (*INHANCE* – ramiona IND i FOR) zostały przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (*double-dummy*).

Autorzy prób klinicznych (*INSIST*, *INVOLVE*, *INLIGHT 2*) włączonych do analizy przedstawili dokładny opis metody zaślepienia. Podano informację, iż w analizowanych badaniach procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami (*investigator staff*) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

Do analizy głównej włączono badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych: badania eksperymentalne w schemacie grup równoległych. Zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTM „w przypadku dostępności badań o bardzo wysokiej wiarygodności (klinicznej i statystycznej) analiza skuteczności ocenianej technologii może ograniczyć się wyłącznie do nich”. Z tego względu przegląd systematyczny nie obejmował badań typu *cross-over*, obarczonych dodatkowym ryzykiem wypaczeń wyników takich, jak efekt przeniesienia (*carry over effect*). Wymienione zakłócenia nie występują w RCT przeprowadzonych w schemacie grup równoległych. Należy zauważyć, że wyników badań z grupami krzyżowymi nie raportowano również w żadnym z opublikowanych przeglądów systematycznych, porównujących IND do SAL i FOR.

W żadnym z badań włączonych do analizy (*INSIST*, *INLIGHT 2*, *INHANCE*) nie została zachowana reguła ITT dla punktów końcowych dotyczących skuteczności. Poza wyjątkiem dla punktu końcowego z próby klinicznej *INSIST*: poprawa stopnia duszności wg wskaźnika TDI (zmiana wyniku o ≥ 1 punkt).

Siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

15.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Odnaleziono 4 opublikowane przeglądy systematyczne, porównujących efektywność leczenia indakaterolem 150 lub 300 μg do formoterolu lub salmeterolu stosowanych 2 razy dziennie, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Poza przeglądami systematycznymi do przeglądu badań wtórnych włączono dodatkowo 2 inne metaanalizy, ze względu na odmienny sposób oceny istotności klinicznej wyników leczenia indakaterolem.

Do przeglądów włączano następujące pierwotne badania z randomizacją: *INVOLVE* i *INHANCE* (porównania z FOR) oraz *INLIGHT-2*, *INSIST* i *To 2011* (porównania z SAL). Cztery pierwsze wymienione badania zostały włączone do własnego przeglądu systematycznego (analizy głównej), natomiast badanie *To 2011* nie spełnia kryteriów kwalifikacji do analizy własnej ze względów dotyczących wiarygodności zewnętrznej (zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej) i formalnych (dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych).

Wnioski z opublikowanych badań wtórnych są zbieżne z wynikami analizy własnej i na ogół (w zależności od definicji punktu końcowego i okresu obserwacji) wskazują na istotną statystycznie przewagę indakaterolu nad LABA w zakresie funkcji płuc (parametry spirometryczne), kontroli objawów POChP (ograniczenie duszności i zmniejszenie zapotrzebowania na leki ratunkowe) i jakości życia pacjentów, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

W jednym z przeglądów systematycznych (*Rodrigo 2012*) przeprowadzono łączne metaanalizy badań, w których IND podawany raz dziennie (IND OD) porównywano z LABA 2xdziennie (LABA TD) ogółem (a nie odrębnie do FOR i SAL), co pozwoliło na zwiększenie mocy statystycznej i wyprowadzenie bardziej ogólnych wniosków w zakresie porównania indakaterolu z innymi LABA ogółem. Wyniki metaanaliz w cytowanym przeglądzie systematycznym wykazały, że IND OD jest statystycznie istotnie skuteczniejszy od LABA TD w zakresie parametrów spirometrycznych, kontroli objawów (zmniejszenie częstotliwości stosowania leków ratunkowych i TDI) oraz jakości życia. Zarówno poprawa kontroli duszności (TDI), jak i poprawa jakości życia (SGRQ) spełniły kryteria istotności klinicznej różnicy. Częstość rezygnacji z leczenia i zdarzeń niepożądanych u leczonych indakaterolem były zbliżone do porównywanych LABA.

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Leki refundowane w POChP

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Substancja czynna: Beclometasonum										
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,29	38,47	50,21	50,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440		29,15	30,9	37,74	35,39		ryczałt	5,55
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908615		61,56	65,25	75,55	70,78		ryczałt	10,1
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908714		75,28	79,8	95,54	95,54		ryczałt	13,33
Substancja czynna: Beclometasonum + Formoterolum										
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, (0,1 mg+6 mcg) /dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich	162	171,72	188	178,78	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,02

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
			dawkach							
Substancja czynna: Budesonidum										
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	58,58	62,09	72,38	70,78	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,93
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176		60,48	64,11	74,4	70,78		ryczałt	8,95
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		19,19	20,34	25,31	21,24		ryczałt	7,27
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312		32,78	34,75	42,47	42,47		ryczałt	3,2
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,23	49	58,4	58,4		ryczałt	3,2
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,74	74,98	86,98	86,98		ryczałt	3,2
Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe	42,12	44,65	51,49	35,39		ryczałt	19,3

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
inhalacji, 100 mcg			- proszki i aerozole							
Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		63,72	67,54	77,84	70,78		ryczałt	12,39
Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 mcg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286		51,84	54,95	65,24	65,24		ryczałt	5,33
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	76,68	88,85	88,85		ryczałt	3,2
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	65,1	69,01	78,41	58,4		ryczałt	23,21
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	94,85	100,54	112,54	86,98		ryczałt	28,76
Pulmicort Turbuhaler,	1 poj.a 200 daw.	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy -	35,89	38,04	44,88	35,39		ryczałt	12,69

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną			produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole							
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412		32,25	34,19	41,04	35,39		ryczałt	8,85
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z ustnik.)	5909990335183		58,58	62,09	72,38	70,78		ryczałt	6,93
Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		60,48	64,11	74,4	70,78		ryczałt	8,95
Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224		64,26	68,12	78,41	70,78		ryczałt	12,96
Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248		61,02	64,68	74,97	70,78		ryczałt	9,52
Substancja czynna: Budesonidum + Formoterolum										
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 mcg +	1 poj.a 60 daw.	5909990882014, 5909990872886	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	62,87	66,64	76,24	59,52	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,92

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
mcg/dawkę inhalacyjną			z kortykosteroidami w niskich dawkach							
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	76,66	86,35	59,59		ryczałt	29,96
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	132,98	147,26	129,96		ryczałt	20,5
Substancja czynna: Ciclesonidum										
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212064	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	136,62	144,82	160,27	160,27	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,8
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530		68,04	72,12	83,57	83,57		ryczałt	6,4
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212057		118,8	125,93	137,38	84,94		ryczałt	58,84

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523		59,4	62,96	70,68	42,47		ryczałt	31,41
Substancja czynna: Fenoterolum										
Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	12,2	12,93	17,01	17,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,56
Substancja czynna: Fenoterolum + Ipratropii bromidum										
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	19,46	22,97	12,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,38
Substancja czynna: Fluticasoni propionas + Salmeterolum										
Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034870	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,2	68,05	79,36	79,36	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu -	81,6	86,5	99,32	99,32		ryczałt	3,2

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
inhalacyjną			produkty złożone z korykosteroidami w średnich dawkach							
Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	115,68	129,96	129,96		ryczałt	3,2
Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korykosteroidami w niskich dawkach	64,2	68,05	79,36	79,36		ryczałt	3,2
Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korykosteroidami w średnich dawkach	81,6	86,5	99,32	99,32		ryczałt	3,2
Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	109,13	115,68	129,96	129,96		ryczałt	3,2

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	kortykosteroidami w wysokich dawkach 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	107,75	120,58	99,32		ryczałt	24,46
Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	164,46	178,75	129,96		ryczałt	51,99
Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990906918	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78	82,68	93,99	79,36		ryczałt	17,83
Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	90,74	102,05	79,36		ryczałt	25,89

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	115,35	128,18	99,32		ryczałt	32,06
Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	154,25	168,53	129,96		ryczałt	41,77
Substancja czynna: Fluticasonum										
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	34,14	36,19	40,01	14,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,05
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416		35,56	37,69	42,09	17,7		ryczałt	27,59
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423		76,68	81,28	88,12	35,39		ryczałt	55,93
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515		61,82	65,53	72,38	35,39		ryczałt	40,19
Flixotide, aerozol	120 daw. (1 poj.)	5909990851522		113,92	120,76	131,05	70,78		ryczałt	65,6

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
inhalacyjny, zawiesina, 250 µg										
Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956517	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	32,05	38,23	29,2		ryczałt	12,23
Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956616	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	77,85	89,84	86,98		ryczałt	6,06
Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj. (5 blist.po2)	5909997012186	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,23	32,04	38,22	29,2		ryczałt	12,22
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	21,6	22,9	25,13	7,08		ryczałt	21,25
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484621		35,64	37,78	41,59	14,16		ryczałt	30,63
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484720		67	71,02	77,86	35,39		ryczałt	45,67
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484829		111,2	117,87	128,16	70,78		ryczałt	62,71

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858		33,26	35,26	42,11	35,39		ryczałt	9,92
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889		61,41	65,09	75,38	70,78		ryczałt	9,93
Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001		61,41	65,09	75,38	70,78		ryczałt	9,93
Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025		122,82	130,19	144,49	141,57		ryczałt	13,59
Substancja czynna: Formoterolum										
Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777		101,65	107,75	121,4	121,4		ryczałt	6,4
Diffumax Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		102,6	108,76	122,41	122,32		ryczałt	6,49
Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	58,21	61,7	71,35	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,39
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523		48,6	51,52	61,17	61,16		ryczałt	3,21
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400		48,6	51,52	61,17	61,16		ryczałt	3,21

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		97,09	102,92	116,57	116,57		ryczałt	6,4
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219		32,83	34,8	41,16	30,58		ryczałt	13,78
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318		41,9	44,41	54,06	54,06		ryczałt	3,2
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000		48,59	51,51	61,16	61,16		ryczałt	3,2
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	120 kaps.	5909990937981		97,15	102,98	116,63	116,63		ryczałt	6,4
Zafiron, proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914		50,49	53,52	63,18	61,16		ryczałt	5,22
Substancja czynna: Ipratropii bromidum										
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml	20 ml	5909990322114	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	8,99	9,53	13,03	12,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,44
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg	10 ml (200 daw.)	5909990999019		18,93	20,07	25,58	25,58		ryczałt	3,56
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710		12,04	12,76	16,26	12,79		ryczałt	6,67

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727		24,06	25,5	31,01	25,58		ryczałt	8,99
Substancja czynna: Mometasonum										
Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	5909991106638	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	101,52	107,61	119,06	84,94	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,52
Substancja czynna: Montelukastum										
Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabs.	5909990881734	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,49	22,78	28,71	28,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,61
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabs.	5909990881758		14,47	15,34	18,58	11,53		30%	10,51
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabs.	5909990881772		16,2	17,17	20,96	14,42		30%	10,87
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719709		27	28,62	31,87	11,53		30%	23,8
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719754		27	28,62	32,41	14,42		30%	22,32
Eonic, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719778		27	28,62	34,55	28,83		30%	14,37
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120		16,32	17,3	21,09	14,42		30%	11
Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137		25,6	27,14	33,07	28,83		30%	12,89

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668144		14,58	15,45	18,7	11,53		30%	10,63
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647		20,47	21,7	25,49	14,42		30%	15,4
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685		17,06	18,08	21,33	11,53		30%	13,26
Monkasta, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243		26,46	28,05	33,98	28,83		30%	13,8
Montelukast Arrow, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991000745		19,39	20,55	26,49	26,49		30%	7,95
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650		8,53	9,04	12,29	11,53		30%	4,22
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766		10,58	11,21	15	14,42		30%	4,91
Montelukast Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990871858		18,9	20,03	25,97	25,97		30%	7,79
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990702206		17,11	18,14	21,39	11,53		30%	13,32
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990702220		20,52	21,75	25,54	14,42		30%	15,45
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 10 mg	28 tabl.	5909990702251		35,64	37,78	43,71	28,83		30%	23,53

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990780266		30,24	32,05	37,99	28,83		30%	17,81
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743		17,11	18,14	21,39	11,53		30%	13,32
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767		21,38	22,66	26,45	14,42		30%	16,36
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736683		18,36	19,46	23,25	14,42		30%	13,16
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736690		16,2	17,17	20,42	11,53		30%	12,35
Montespir, tabl. powł., 10 mg	28 tabl., (poj. HDPE)	5909990787487		23,76	25,19	31,12	28,83		30%	10,94
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690336		15,55	16,48	19,73	11,53		30%	11,66
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690343		20,52	21,75	25,54	14,42		30%	15,45
Montessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690350		35,64	37,78	43,71	28,83		30%	23,53
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671182		17,11	18,14	21,39	11,53		30%	13,32
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671205		20,52	21,75	25,54	14,42		30%	15,45
Montest , tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671229		27	28,62	34,55	28,83		30%	14,37
Orilukast, tabl. do rozgryzania i	28 tabl.	5909990893188		14,69	15,57	18,82	11,53		30%	10,75

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
żucia, 4 mg										
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990893263		16,42	17,41	21,2	14,42		30%	11,11
Orilukast, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990893294		22,68	24,04	29,98	28,83		30%	9,8
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671052		16,47	17,46	20,71	11,53		30%	12,64
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671076		16,47	17,46	21,25	14,42		30%	11,16
Promonta, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671090		21,6	22,9	28,83	28,83		30%	8,65
Spirokast, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990801442		42,01	44,53	50,46	28,83		30%	30,28
Symlukast 10, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697939		21,5	22,79	28,72	28,72		30%	8,62
Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697762		16,41	17,39	20,64	11,53		30%	12,57
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990697892		16,41	17,39	21,18	14,42		30%	11,09
Vizendo 10 mg, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990760398		36,72	38,92	44,86	28,83		30%	24,68
Vizendo 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990765737		29,16	30,91	34,16	11,53		30%	26,09
Vizendo 5 mg, tabl. do	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	5909990765751		29,16	30,91	34,7	14,42		30%	24,61

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
rozgryzania i żucia, 5 mg										
Substancja czynna: Natrii cromoglicas										
Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	5909990375318	202.0, Wziewne kromony	33,48	35,49	43,31	43,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Substancja czynna: Prednisonum*										
Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,5	3,71	3,96	0,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,96
Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016		4,54	4,81	6,01	3,98		ryczałt	5,23
Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023		15,44	16,37	20,88	19,9		ryczałt	6,31
Encorton, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		8,53	9,04	11,34	7,96		ryczałt	6,58
Encorton, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		11,34	12,02	15,92	15,92		ryczałt	4,27
Substancja czynna: Salbutamolum										
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	23,57	26,98	12,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,42
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826		37,3	39,54	44,92	25,52		ryczałt	24,73
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100	1 poj. (200 dawek)	5909990764150		8,86	9,39	12,79	12,76		ryczałt	3,23

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
mcg										
Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727414		22,66	24,02	24,8	2,55		ryczałt	24,8
Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727513		33,49	35,5	37,05	5,1		ryczałt	35,15
Velaspir, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990917211		46,6	49,4	54,78	25,52		ryczałt	34,59
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010		9,94	10,54	13,95	12,76		ryczałt	4,39
Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013		14,04	14,88	15,66	2,55		ryczałt	15,66
Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112		17,25	18,29	19,85	5,1		ryczałt	17,95
Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912		16,3	17,28	19,53	7,65		ryczałt	15,08
Substancja czynna: Salmeterolum										
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty	49,14	52,09	61,74	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,78
Pulmoterol,	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431		75,6	80,14	92,36	91,74		ryczałt	5,42

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg			jednoskładnikowe							
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653		52,02	55,14	64,8	61,16		ryczałt	6,84
Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990623099		69,36	73,52	83,17	61,16		ryczałt	25,21
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825		71,32	75,6	85,25	61,16		ryczałt	27,29
Substancja czynna: Theophyllum										
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,94	6,3	8,04	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,32
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114		7,02	7,44	8,84	4,73		ryczałt	7,31
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213		9,18	9,73	11,8	7,1		ryczałt	7,9
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215		8,23	8,72	11,83	11,83		ryczałt	4

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910		6,31	6,69	8,43	5,92		ryczałt	5,71
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926		8,51	9,02	12,13	11,83		ryczałt	4,3
Substancja czynna: Tiotropii bromidum										
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	127,03	141,88	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,56
								Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV ₁ < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	132,7	147,55	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	48,23
								Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z	ryczałt	8,87

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Cena hurt. brutto	Cena det.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poz. odpł.	Dopłata pacjenta
								wartością wskaźnika FEV ₁ <50% oraz ujemną próbą rozkurczową		

* - refundowane wskazanie pozarejestrycyjne: Obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (Dz.U.13.31 z dnia 26 sierpnia 2013 r.)

16.2. Opis kwerend

Tabela 117.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
II etap wyszukiwania (aktualizacja): 01.01.2011 - 02.09.2013		
#1	indacaterol*[tiab]	172
#2	indacaterol[tiab]	172
#3	indacaterol[Supplementary Concept]	123
#4	Onbrez[tiab]	7
#5	Onbrez*[tiab]	7
#6	Oslif*[tiab]	0
#7	Oslif[tiab]	0
#8	Hirobriz*[tiab]	0
#9	Search Hirobriz[tiab]	0
#10	Arcapta*[tiab]	2
#11	Arcapta[tiab]	2
#12	QAB-149[tiab]	1
#13	"QAB149"[tiab]	0
#14	"5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"[tiab]	0
#15	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13)	183
#16	("2011"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2 549 592
#17	(#16) AND (#17)	119
I etap wyszukiwania: do 04.05.2011		
#1	onbrez	43
#2	5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one [Substance Name]	43
#3	Indacaterol	81
#4	QAB-149	43
#5	5 [2 (5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino) 1 hydroxyethyl] 8 hydroxy 2 (1h) quinolinone	0
#6	5 2 5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 2 1h quinolinone	0
#7	qab149	0
#8	qab 149	43
#9	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8)	81

Tabela 118.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie *Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
II etap wyszukiwania (aktualizacja): 01.01.2011 - 02.09.2013		
#1	indacaterol:ti,ab,kw	121
#2	indacaterol*:ti,ab,kw	121
#3	QAB-149:ti,ab,kw	0
#4	QAB149:ti,ab,kw	3
#5	Onbrez:ti,ab,kw	1
#6	Onbrez*:ti,ab,kw	1
#7	Arcapta:ti,ab,kw	0
#8	Arcapta*:ti,ab,kw	0
#9	Hirobriz:ti,ab,kw	0
#10	Hirobriz*:ti,ab,kw	0
#11	Oslif:ti,ab,kw	0
#12	Oslif*:ti,ab,kw	0
#13	5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one:ti,ab,kw	0
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	124
#15	#14 from 2011 to 2013	45
I etap wyszukiwania: do 05.05.2011		
#1	onbrez	1
#2	Indacaterol ti,ab,kw	71
#3	QAB-149	0
#4	5 [2 (5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino) 1 hydroxyethyl] 8 hydroxy 2 (1h) quinolinone	0
#5	5 2 5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 2 1h quinolinone	0
#6	qab149	3
#7	qab 149	0
#8	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7)	74

Tabela 119.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase (embase.com)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
II etap wyszukiwania (aktualizacja): 01.01.2011 - 02.09.2013		
#1	'indacaterol'/exp AND [embase]/lim	500
#2	indacaterol:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	514
#3	indacaterol*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	514
#4	'qab 149':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	36
#5	qab149:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	2
#6	onbrez:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	47
#7	onbrez*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	47
#8	arcapta:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	27
#9	arcapta*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	27
#10	hirobriz:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	1
#11	hirobriz*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	1
#12	oslif:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	2
#13	oslif*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	2
#14	'5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1h-quinolin-2-one':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	0
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	515
#16	#15 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py)	319
I etap wyszukiwania: do 04.05.2011		
#1	onbrez	21
#2	'indacaterol'/exp OR indacaterol	190
#3	'indacaterol'/exp	209
#4	QAB-149	32
#5	5 [2 (5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino) 1 hydroxyethyl] 8 hydroxy 2 (1h) quinolinone	0
#6	5 2 5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 2 1h quinolinone	0
#7	qab149	2
#8	qab 149	32
#9	'5 2 5,6 diethylindan 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 1h quinolin 2 one'/exp OR '5 2 5,6 diethylindan 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 1h quinolin 2 one'	195
#10	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9)	211

Tabela 120.
Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
II etap wyszukiwania (aktualizacja): 01.01.2011 - 03.09.2013		
#1	(indacaterol OR onbrez OR hirobriz OR arcapta OR oslif OR qab149 OR qab-149) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 2011 TO 2013 WHERE PD FROM 01/01/2011 TO 31/12/2013	12
I etap wyszukiwania: do 04.05.2011		
#1	Onbrez	1
#2	5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one	0
#3	Indacaterol	1
#4	QAB-149	0
#5	5 [2 (5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino) 1 hydroxyethyl] 8 hydroxy 2 (1h) quinolinone	0
#6	5 2 5, 6 diethyl 2, 3 dihydro 1h inden 2 ylamino 1 hydroxyethyl 8 hydroxy 2 1h quinolinone	0
#7	qab149	0
#8	qab 149	0
#9	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8)	1

16.3. Opis skal wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej

Tabela 121.
Opis skal i wskaźników wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej

Skala/wskaźnik	Opis
<p>ST. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [1, 7]</p>	<p>Kwestionariusz przeznaczony do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Koncentruje się na wpływie chorób układu oddechowego na funkcjonowanie chorego. Składa się z trzech części:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. dolegliwości (częstość występowania napadów kaszlu, odkaszczanie wydzieliny, występowanie świszczącego oddechu,, uczucie braku tchu, czas trwania napadów duszności lub świszczącego oddechu); 2. aktywność fizyczna (jej zakres oraz ograniczenia wynikające z występowania duszności); 3. wpływ choroby (bezrobocie, poczucie kontroli nad przebiegiem choroby, zapotrzebowanie na leki i występowanie objawów ubocznych, oczekiwania zdrowotne, wpływ na tryb życia). <p>Kwestionariusz dostarcza informacji na temat wpływu choroby na społeczne i psychologiczne jego funkcjonowanie. Uzyskany wynik wskazuje na stopień wpływu choroby, na jakość życia chorego.</p>
<p>TDI (Transition Dyspnea Index) [2]</p>	<p>Przejściowy indeks duszności służący ocenie zmian nasilenia duszności w czasie. Indeks składa się z 3 komponentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zmian w nieprawidłowym funkcjonowaniu (zakres:-3 do +3); 2. zmian w maksymalnej wielkości wysiłku (zakres: zakres:-3 do +3); 3. zmian w liczbie zadań, które chory może wykonać bez wystąpienia duszności zakres: (zakres:-3 do +3). <p>Wynik końcowy stanowi sumę poszczególnych aspektów, czyli można uzyskać wartości od-9 do +9. Za wartość istotną klinicznie uznaje się zmianę o wyniku TDI o 1 punkt.</p>
<p>Wskaźnik BODE [3, 4]</p>	<p>Wskaźnik ten składa się z kilku elementów: B - BMI (ang. <i>body mass index</i>), O - obturacja (ang. <i>obstruction</i>), D - duszność (ang. <i>dyspnoea</i>) oraz E - wysiłek (ang. <i>exercise</i>) uwzględniający różne aspekty ogólnoustrojowe choroby. Wskaźnik masy ciała BMI oblicza się dzieląc masę ciała przez kwadrat wzrostu w metrach. Duszność ocenia się za pomocą zmodyfikowanej skali MRC. Stopień obturacji jest określany wskaźnikiem FEV₁ w % wartości należytnej, natomiast wysiłek określany jest dystansem w metrach przebytych w czasie 6 minut marszu. Każdej zmiennej wskaźnika BODE można przyznać od 0 do 3 punktów poza BMI, dla którego punktacja wynosi o do 1 pkt. Najwyższa wartość wskaźnika wynosi 10 punktów. Wskaźnik BODE znajduje zastosowanie w prognozowaniu ryzyka zaostrzeń POChP oraz hospitalizacji. Ponadto, może być przydatny do oceny wyników różnych interwencji medycznych.</p>

16.4. Charakterystyka parametrów spirometrycznych

Tabela 122.

Parametry spirometryczne wykorzystane w analizie skuteczności klinicznej [5].

Parametr	Opis
FEV ₁	Objętość powietrza usunięta z płuc podczas pierwszej sekundy wydechu, czyli natężona objętość pierwszosekundowa.
PEF	PEF (ang. <i>peak expiratory flow</i>) pomiar szczytowego przepływu wydechowego wykonuje sam pacjent za pomocą pikfłometru. Pomiar powtarza się ≥ 3 razy, a za wynik przyjmuje się największą wartość PEF.

16.5. Kategorie siły dowodów GOLD 2010

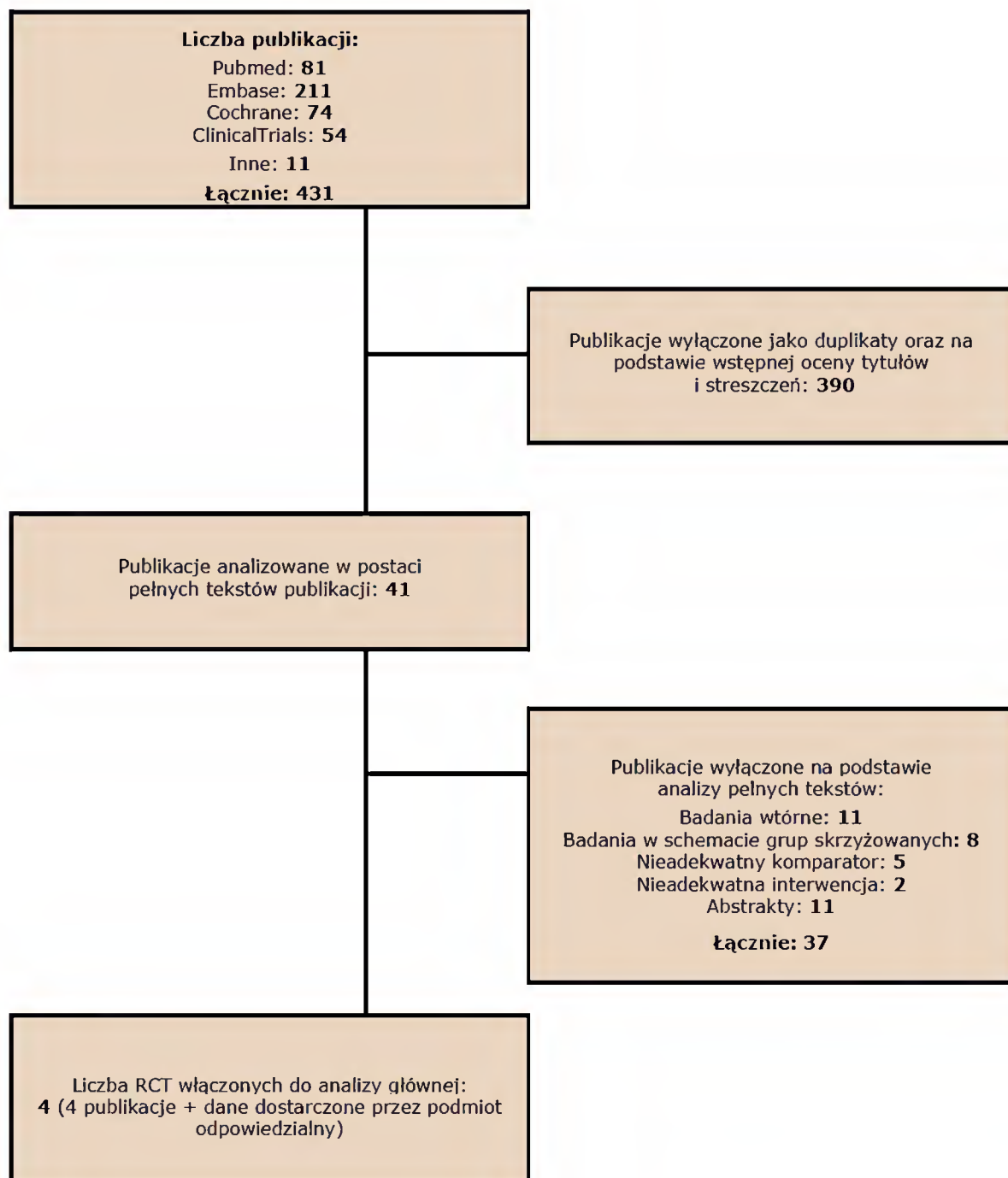
Tabela 123.

Kategorie siły dowodów wykorzystanych przy tworzeniu rekomendacji GOLD 2010 wraz z definicjami [6]

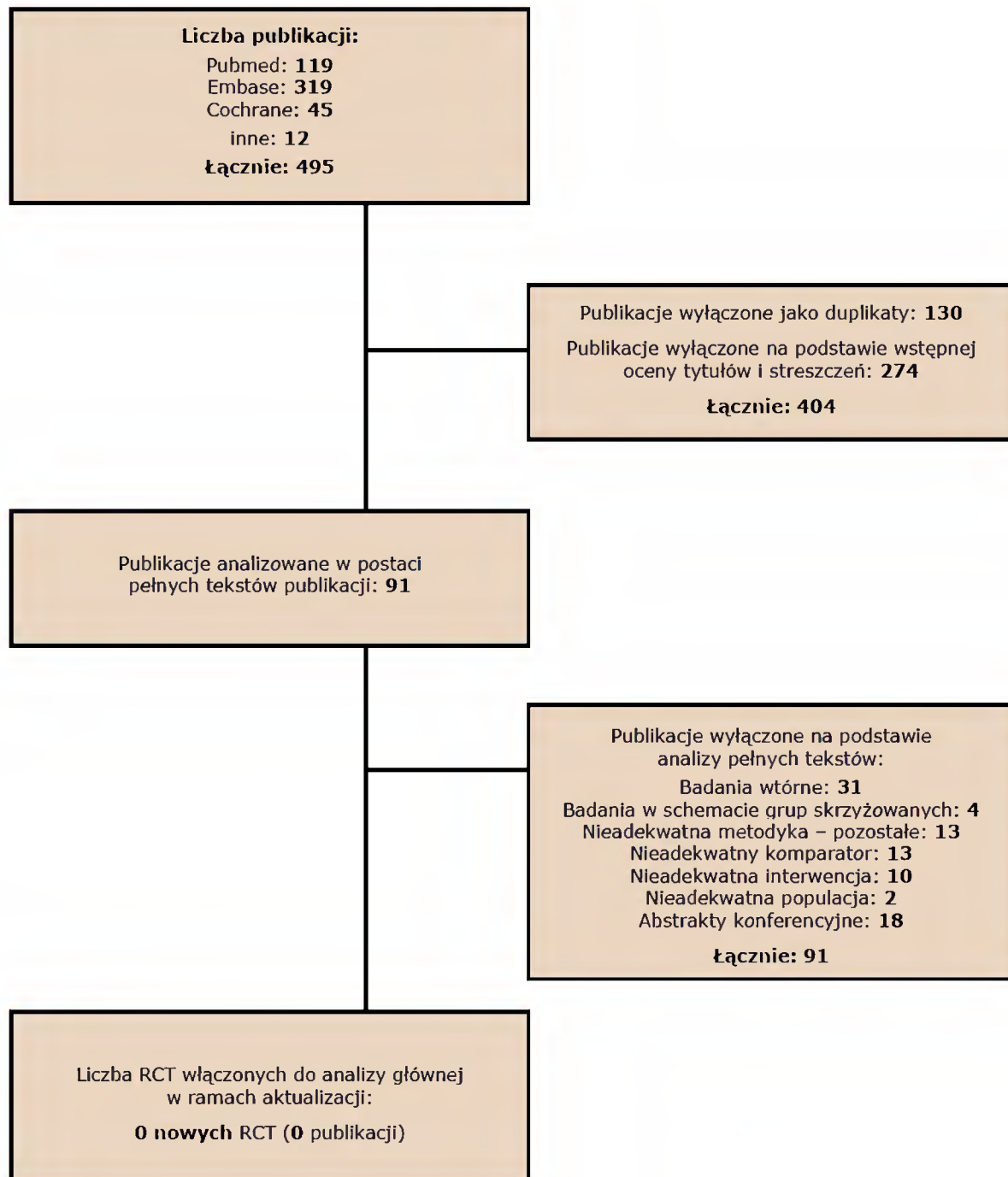
Kategoria siły dowodów	Źródła dowodów	Definicja
A	Badania typu RCT. Wiele źródeł danych	Dowody oparte na punktach końcowych z dobrze zaprojektowanych badań RCT, zapewniające spójne wyniki dla populacji, których dotyczy rekomendacja. Wymagana duża populacja.
B	Badania typu RCT. Ograniczona ilość źródeł danych	Dowody oparte na badaniach włączających jedynie ograniczoną liczbę pacjentów, analizach typu <i>post-hoc</i> , meta analizach badań RCT.
C	Badania nie randomizowane, obserwacyjne	Dowody pochodzą z badań nierandomizowanych, obserwacyjnych
D	Opinia panelu eksperckiego	W tej kategorii znajdują się rekomendacje uznane za wartościowe ale nie stoją za nimi dane, które zgadzałyby się z którąś z powyższych definicji

16.6. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):
etap I wyszukiwania (04/05.05.2011)



Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):
etap II wyszukiwania (aktualizacja: 01.01.2011 - 2/3.09.2013)



16.7. Opis skali Jadad

Tabela 124.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

16.7.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 125.
Ocena wiarygodności badania *INSIST*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 126.
Ocena wiarygodności badania *INLIGHT 2*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 127.
Ocena wiarygodności badania *INHANCE (Barnes 2010, Donohue 2010)*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 128.
Ocena wiarygodności badania *INVOLVE*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	4

16.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 129.
Charakterystyka badania *INHANCE*

<i>INHANCE (Barnes 2010) – 5 punktów w skali Jadad</i>				
Populacja	Interwencja			Punkty końcowe
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (sklasyfikowane wg GOLD 2005: wskaźnik FEV₁ w pierwszej sekundzie na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej, wskaźnik FEV₁/FVC $<70\%$ (mierzone w przeciągu 30 min. od inhalacji salbutamolu lub albuterolu); Pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed skринingiem; Astma w historii choroby; Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie 1 msc. przed skринingiem; Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym[^]; Konieczność terapii tlenowej (>15 h/d.); Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg. przed 1 wizytą[^]; Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli)[^]; Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II[^]; Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne[^]; Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby w ciągu ostatnich 5 lat[^]; Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc[^]; Nadwrażliwość na badane leki[^] <p>[^]dane ze strony clinicaltrials.gov</p>	<p>Pacjentów losowo przydzielono 3 grup terapeutycznych, w których zastosowano podwójnie zaślepienie (<i>double - blind</i>): indakaterol w dawce 150 μg 300 μg podawany raz dziennie, natomiast formoterol w dawce 12 μg 2 razy dziennie. Placebo podawane było 2 razy dziennie w takiej samej formie jak IND i FOR. Wszystkie analizowane interwencje podawano rano między 8:00 a 10:00 rano oraz dodatkowo FOR i PL podawano wieczorem między 20:00 a 22:00. Indakaterol był aplikowany za pomocą jednodawkowego inhalatora suchego proszku (SDDPI) (Breezhaler), natomiast formoterol i tiotropium odpowiednio: aplikacja inhalatorem SDDPI Aerolizer® i HandHaler®).</p> <p>Okres leczenia: 2 tygodnie</p>			<ul style="list-style-type: none"> Pole pod krzywą AUC (FEV₁); Rezygnacje z badania Poważne działania niepożądane; Działania niepożądane; Parametry życiowe i laboratoryjne
Parametr	IND 150	IND 300	FOR	
Liczebność populacji, N	110	114	111	
Średni wiek w latach, (SD)	64,5 (8,75)	62,8 (9,82)	65,4 (8,43)	
Liczba mężczyzn, n (%)	62 (56,4)	71 (62,3)	63 (56,8)	

Liczba kobiet, n (%)	48 (43,6)	43 (37,7)	48 (43,2)
Średni wzrost w cm, (SD)	169 (8,7)	169 (8,3)	168 (9,7)
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	28,16 (5,85)	27,59 (6,33)	27,88 (6,03)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)	7,2 (7,04)	7,1 (7,67)	5,9 (4,81)
Historia palenia, n* (%)	Byli palacze	65 (59,1)	66 (57,9)
	Aktualni palacze	45 (40,9)	48 (42,1)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy wziewne, n* (%)	44 (40,0)	39 (34,2)	55 (49,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,56 (0,49)	1,57 (0,53)	1,43 (0,47)
Średnia wartość należytą FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	55,1 (13,6)	53,9 (13,3)	50,5 (13,3)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	0,54 (0,01)	0,53 (0,01)	0,51 (0,01)
Średnia wartość FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	2,89 (0,81)	3,00 (0,90)	2,87 (0,84)

Dodatkowe dane dotyczące badania:

Typ oraz podtyp badania: wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.

Ilość ośrodków: 345 ośrodków;

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: W celu przeprowadzenia fazy wstępnej badania *INHANCE* (Barnes 2010) potrzebne było włączenie przynajmniej 110 pacjentów na grupę (770 pacjentów).

Hipoteza badawcza: brak danych

Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.

Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice-response*); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze).

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: *double-blind*, metoda podwójnego pozorowania (*double-dummy*)

Opis zastosowanego maskowania: Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy oraz przed analizykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

Analiza „intention-to-treat”: nie została zachowana reguła ITT zarówno dla analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa. Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku podczas trwania badania.

Utrata pacjentów z badania: po 2 tyg. leczenia: w grupie IND 150 i 300 zrezygnowało odpowiednio: 12 i 7 pacjentów

Sponsorzy: Novartis

Stan upublicznienia: *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Jun;23(3):165-71

Tabela 130.
Charakterystyka badania INVOLVE

INHANCE (Dahl 2010) – 4 punkty w skali Jadad																																	
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe																															
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Wskaźnik FEV₁ 30 min. po podaniu salbutamolu 400 µg na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości oraz FEV₁/FVC $<0,7$ <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP lub infekcje dróg oddechowych w 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; • Astma w historii choroby; • Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie lub zmiana schematu dawkowania kortykosteroidów wziewnych w ciągu 1 msc. przed włączeniem do badania; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II[^]; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc;$>450/470$ ms (kobiety/mężczyźni)[^] • Konieczność terapii tlenowej[^] <p>[^]dane ze strony clinicaltrials.gov</p>	<p>Pacjentów przydzielono losowo do 2 grup terapeutycznych:</p> <p>Indakaterol (IND), w dawce 300 µg podawany raz dziennie przy pomocy aplikatora SDPPI</p> <p>Formoterol (FOR) w dawce 12 µg podawany 2 razy dziennie za pomocą inhalatora SDDPI</p> <p>IND podawany był w godzinach porannych, natomiast FOR rano i wieczorem, przy pomocy inhalatora proszkowego. W każdej grupie pacjenci otrzymywali odpowiadającego im placebo w celu zapewnienia zaślepienia próby</p> <p>Okres leczenia: 52 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne (wartość FEV₁; trough FEV₁); • Jakość życia wg kwestionariusza SGRQ; • Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI; • Wskaźnik BODE; • Zgony; • Parametry laboratoryjne; • Działania niepożądane • Zaostrzenia POChP 																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>IND 300</th> <th>FOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność populacji, N</td> <td>437</td> <td>434</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek w latach, (SD)</td> <td>64,0 (57,0; 71,0)[^]</td> <td>64,0 (58,0; 69,0)[^]</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn, n (%)</td> <td>351 (80,3)</td> <td>348 (80,2)</td> </tr> <tr> <td>Liczba kobiet, n (%)</td> <td>86* (19,7)</td> <td>86* (19,8)</td> </tr> <tr> <td>Średnie BMI (kg/m²), (SD)</td> <td>25,9 (23,3; 28,9)[^]</td> <td>25,7 (22,9; 29,0)[^]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2005, n (%)</td> <td>Z ryzykiem†</td> <td>9 (2,1)</td> <td>7 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>Łagodny†</td> <td>2 (0,5)</td> <td>7 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowany</td> <td>226 (51,7)</td> <td>226 (52,1)</td> </tr> <tr> <td>Ciężki</td> <td>190 (43,5)</td> <td>182 (41,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	IND 300	FOR	Liczebność populacji, N	437	434	Średni wiek w latach, (SD)	64,0 (57,0; 71,0) [^]	64,0 (58,0; 69,0) [^]	Liczba mężczyzn, n (%)	351 (80,3)	348 (80,2)	Liczba kobiet, n (%)	86* (19,7)	86* (19,8)	Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	25,9 (23,3; 28,9) [^]	25,7 (22,9; 29,0) [^]	Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2005, n (%)	Z ryzykiem†	9 (2,1)	7 (1,6)	Łagodny†	2 (0,5)	7 (1,6)	Umiarkowany	226 (51,7)	226 (52,1)	Ciężki	190 (43,5)	182 (41,9)	
Parametr	IND 300	FOR																															
Liczebność populacji, N	437	434																															
Średni wiek w latach, (SD)	64,0 (57,0; 71,0) [^]	64,0 (58,0; 69,0) [^]																															
Liczba mężczyzn, n (%)	351 (80,3)	348 (80,2)																															
Liczba kobiet, n (%)	86* (19,7)	86* (19,8)																															
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	25,9 (23,3; 28,9) [^]	25,7 (22,9; 29,0) [^]																															
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2005, n (%)	Z ryzykiem†	9 (2,1)	7 (1,6)																														
	Łagodny†	2 (0,5)	7 (1,6)																														
	Umiarkowany	226 (51,7)	226 (52,1)																														
	Ciężki	190 (43,5)	182 (41,9)																														

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

	Bardzo ciężki	9 (2,1)	10 (2,3)		
W historii choroby, n (%)	Incydenty sercowo-lub naczyniowo-mózgowe	80 (18,3)	88 (20,3)		
	Cukrzyca	33 (7,6)	37 (8,5)		
	Nadciśnienie tętnicze	227 (51,9)	213 (49,1)		
	Hiperlipidemia	145 (33,2)	133 (30,6)		
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy wziewne, n* (%)	243 (55,6)	1,44 (1,14; 1,78)^			
Średnia wartość FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,44 (1,14; 1,78)^	1,47 (1,12; 1,80)^			
Mediana wartości FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)	1,29 (1,01; 1,58)	1,30 (1,00; 1,62)			
Średnia wartość należnej FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	51,5 (42,2; 62,9)^	52,5 (41,2; 63,1)^			
Średnia wartość FEV₁/FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	50,7 (43,5; 59,5)^	51,2 (43,5; 59,0)^			
Odwracalność FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (zakres)^	9,8 (3,0; 18,3)	10,1 (3,4; 18,3)			
Liczba punktów w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ[®], mediana (zakres)	43 (32; 58)	44 (32; 57)			
Liczba punktów w ocenie duszności wg skali BDI[®], mediana (zakres)	6,0 (6,0; 8,0)	6,0 (6,0; 8,0)			
Liczba punktów wskaźnika BODE[®], mediana (zakres)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)			
Dystans podczas 6 min. marszu w metrach, mediana (zakres)	379 (300; 448)	380 (300; 450)			

^Parametr przedstawiony w postaci mediany (zakres);

#Obliczono na podstawie dostępnych danych;

* Populacja ITT (*intention-to-treat*);

† Pacjenci włączeni do badania przed poprawką do protokołu dot kryteriów włączenia określające ocenę parametrów spirometrycznych (ich wartości) po podaniu leków rozszerzających oskrzela zamiast wartości przed podaniem leków ,

‡ Mierzone 30 min. po podaniu salbutamolu

Dodatkowe dane dotyczące badania:

Typ oraz podtyp badania: wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.

Ilość ośrodków: 183 ośrodki;

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: W próbie klinicznej *INVOLVE* w celu wykrycia różnicy 120 ml w FEV₁ pomiędzy IND 300 a PL z mocą statystyczną równą 90% i 5% poziomem istotności potrzebne jest włączenie do każdej z grup po 108 pacjentów. Ponadto, założono, że potrzebne jest włączenie przynajmniej 300 pacjentów na grupę w celu zapewnienia silnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa.

Hipoteza badawcza: testowano hipotezę *superiority* dla indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV₁ po 12 tyg.

Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.

Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice-response*); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze).

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: metoda podwójnej imitacji (*double-dummy*);

Opis zastosowanego maskowania: brak danych

Analiza „*intention-to-treat*”: nie została zachowana reguła ITT zarówno dla analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa. Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku podczas trwania badania.

Utrata pacjentów z badania: po 52 tyg. leczenia utracono 99 pacjentów w grupie IND 300 oraz 112 pacjentów w grupie FOR

Sponsorzy: *Novartis*

Stan upublicznienia: *Thorax* 2010; 65: 473-479

Tabela 131.
Charakterystyka badania INSIST

INSIST (Korn 2011) – 5 punktów w skali Jadad		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 40 lat; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 10 paczko-lat); • Wskaźnik FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości; • Wskaźnik FEV₁/FVC $< 70\%$ przewidywanej normalnej wartości. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują się do akceptowalnych metod antykoncepcji; • BMI < 15 kg/m² lub > 40 kg/m² • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed skringiem oraz pogorszenie choroby z powodu stosowania glikokortykosteroidów lub antybiotyków; • Konieczność terapii tlenowej; • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed skringiem; • Wspólniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); • Astma w historii choroby; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne; • Rak płuc lub rak pęcherzyka w historii choroby; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc $> 450/470$ ms (kobiety/mężczyźni) – mierzone w trakcie 2 wizyty; • Nadwrażliwość na badane leki; • Stosowanie któregośkolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia. 	<p>Okres właściwego leczenia został poprzedzony 14 dniową fazą <i>run-in</i>, a następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indakaterolu podawanego w dawce 150 µg/d (rano) • salmeterolu w dawce 50 µg/2d. (rano i wieczorem). <p>W badaniu INSIST indakaterol oraz odpowiadające mu placebo zostały dostarczone badaczom w postaci opakowań na leki zawierających 4 blistry z 10 kapsułkami każdy oraz urządzenie do inhalacji SDDPI. Natomiast, salmeterol oraz odpowiadające placebo udostępnione zostały w opakowaniach zawierających inhalator oraz 60 blistrów.</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wartości AUC dla FEV₁ ; • wartości AUC dla parametru FEV₁ w przedziale czasowym od 5 min. do 11h 45 min. po porannej dawce leku • Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI; • Zgony; • Działania niepożądane.
Parametr	IND 150	SAL
Liczebność populacji, N	559	562
Średni wiek w latach, (SD)	62,4 (8,86)	63,2 (8,69)
Liczba mężczyzn, n (%)	370 (66,2)	415 (73,8)

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Liczba kobiet, n (%)	189 (33,8)	147 (26,2)	
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	26,8 (5,40)	26,5 (5,26)	
Średni wzrost w cm (SD)	168 (9,2)	169 (8,8)	
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2005, n (%)	Lekka	0	2 (0,4)
	Umiarkowana	305 (54,6)	291 (51,8)
	Ciężka	249 (44,5)	265 (47,2)
	Bardzo ciężka	4 (0,7)	4 (0,7)
Średnia wartość należytą FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	52,1 (12,03)#	51,5 (12,60)	
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	51,1 (9,08)	50,2 (9,95)	
Odwracalność FEV ₁ w %, (SD)^	14,4 (13,29)	14,4 (13,62)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^po zastosowaniu salbutamolu;

Dodatkowe dane dotyczące badania:

Typ oraz podtyp badania: wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.

Ilość ośrodków: 142 ośrodki;

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: eksperyment został zaprojektowany tak, aby testem dwustronnym z mocą statystyczną 93% wykryć 50 ml różnicę w zmianie wartości $AUC_{(5 \text{ min}-11 \text{ h } 45 \text{ min})}$ FEV₁ przy SD równym 220 ml pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wyliczona liczba pacjentów wynosiła 460 pacjentów na grupę.

Hipoteza badawcza: testowano hipotezę *superiority* indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV₁ po 12 tyg.

Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.

Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice-response*); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze).

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: metoda podwójnej imitacji (*double-dummy*);

Opis zastosowanego maskowania: Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy oraz przed analizami zajmującymi się opracowywaniem danych.

Analiza „intention-to-treat”: W analizie skuteczności nie zachowana. Poza wyjątkiem dla punktu końcowego punktu z próby klinicznej ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI (zmiana wyniku o ≥ 1 punkt). W analizie bezpieczeństwa zachowana

Utrata pacjentów z badania: po 12 tyg. leczenia utracono 49 pacjentów z grupy IND oraz 40 pacjentów z grupy SAL.

Sponsorzy: Novartis

Stan upublicznienia: Respir Med. 2011 May;105(5):719-26.

Tabela 132.
Charakterystyka badania *INLIGHT 2*

INLIGHT 2 (Kornmann 2011) – 5 punktów w skali Jadad		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 40 lat; Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); Wskaźnik FEV₁ 30 min. po podaniu salbutamolu 400 µg na poziomie $<80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej normalnej wartości oraz FEV₁/FVC $<0,7$. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym; BMI <15 kg/m² lub >40 kg/m² Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed 1 wizytą lub podczas fazy run-in; Konieczność terapii tlenowej; Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed 1 wizytą lub pacjenci, u których rozwijała się infekcja dróg oddechowych pomiędzy 1 a 3 wizytą; Współistniejącą choroba płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); Astma w historii choroby; Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne lub potwierdzona klinicznie choroba (m. in. niestabilna choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca (z wyłączeniem stabilnego migotania przedsionków), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowana niedoczynność i nadczynność tarczycy); Rak płuc lub rak płuc w historii choroby; Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc $>450/470$ ms (kobiety/mężczyźni) -mierzone pomiędzy 1 a 3 wizytą Nadwrażliwość na badane leki; Stosowanie któregokolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia; Szczepienie w ciągu ostatnich 30 dni przed 1 wizytą lub podczas okresu run-in. Szczepienia przeciw grypie, szczepienia przeciw pneumokokom lub inne szczepionki inaktywowanebyły do zaakceptowania pod warunkiem, że nie były podawane w ciągu 48 godzin przed 1, 2 lub 3. wizytą; Stosowanie następujących leków tiotropium (7 dni), krótko działających leków przeciwcholinergicznym (8 godzin), glikokortykosteroidy wziewne i $\beta 2$-agoniści adrenergiczni (48 godzin), diuretyki nieoszczędzające potas, beta 	<p>Po 2 tygodniowym okresie <i>run-in</i>, w trakcie, którego ustalano wartości początkowe parametrów zdrowotnych pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup terapeutycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> indakaterol 150 µg raz dziennie (w godzinach porannych) za pomocą inhalatora proszkowego, salmeterol 50 µg dwa razy dziennie (rano i wieczorem) przy pomocy odpowiedniego inhalatora proszkowego. <p>Dodatkowo, użyto odpowiadającego ocenianym interwencjom placebo by zapewnić zaślepienie badania.</p> <p>Okres leczenia: 26 tygodni (wyniki podane po 12 i 26 tyg.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wartości trough FEV₁; wartość FEV₁ po 5 min. po podaniu leku; Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 26 tyg Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 26 tyg. leczenia. wartości parametru PEF; zaostrzenia POChP; Zgony; Działania niepożądane.

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Parametr		IND 150	SAL
blokey, leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, inhibitory monoaminoooksydazy oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne			
Liczebność populacji, N		330	333
Średni wiek w latach, (SD)		63 (8,7)	63 (9,2)
Liczba mężczyzn, n (%)		238 (72)	250 (75)
Liczba kobiet, n (%)		93 (28)	84 (25)
Średnia czas trwania POChP w latach ,(SD)		6,5 (5,7)	6,4 (5,7)
Średni wzrost w cm (SD)		168 (9,2)	169 (8,8)
Historia palenia, n* (%)	Byli palacze	178 (54)	180 (54)
	Aktualni palacze	152 (46)	153 (46)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy wziewne, n* (%)		149 (45)	153 (46)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,49)	1,5 (0,49)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)		54 (14,0)	53 (13,6)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)		0,5 (0,10)	0,5 (0,10)
Odwracalność FEV ₁ w %, (SD)^		12 (15,3)	11 (13,9)
Średnia liczba punktów w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ, (SD)		43 (18,6)	44 (18,4)
Średnia liczba punktów w ocenie duszności wg. skali BDI, (SD)		6,8 (2,1)	6,6 (2,2)
Średnie zastosowanie salbutamolu, ilość inhalacji/dzień, (SD)		3,2 (3,6)	3,1 (3,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^po zastosowaniu salbutamolu

Dodatkowe dane dotyczące badania:
Typ oraz podtyp badania: wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.
Ilość ośrodków: 142 ośrodki;
Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.
Sposób określenia wielkości próby W eksperymencie klinicznym *INLIGHT 2* różnica pomiędzy grupami indakaterolu i placebo w trough FEV₁ wynosząca 120 ml została określona jako klinicznie znamienne. Biorąc powyższe założenie pod uwagę oraz przewidywaną wielkość odchylenia standardowego na poziomie 270 ml (na podstawie wcześniejszych badań) oszacowano liczebność próby wynoszącą 108 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych by wykryć powyższą różnicę z 5% poziomem istotności i

mocą statystyczną równą 90%.

Hipoteza badawcza: testowano hipotezę *superiority* indaktaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV₁, odsetek dni bez zaostrzeń POChP, ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 tyg

Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.

Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice-response*); proces losowej alokacji pacjentów do grup przeprowadzono wykorzystując zautomatyzowaną metodę ze stratyfikacją pacjentów ze względu na status palenia tytoniu oraz stosowanie kortykosteroidów wziewnych.

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: (*double-blind*)

Opis zastosowanego maskowania: Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy oraz przed analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

Analiza „*intention-to-treat*”: Zarówno w analizie skuteczności klinicznej jak i w bezpieczeństwie reguła ITT nie została zachowana.

Utrata pacjentów z badania: Łącznie z badania utracono 94 pacjentów w tym 44 z grupy IND i 50 z grupy SAL.

Sponsorzy: *Novartis*

Stan upublicznienia: *European Respiratory Journal 2011, 37, 273-279.*

16.9. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Kryteria włączenia:					
Kryteria wykluczenia:					
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

--	--

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

17. PIŚMIENICTWO

17.1. Analiza problemu decyzyjnego

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterol). Aktualna ChPL dostarczona przez podmiot odpowiedzialny.
3. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 636-649.
4. Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
5. Lubiński W. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u osób starszych. *Geriatrya* 2008; 2: 151-156.
6. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254
7. The European White Lung Book 2013. *European Respiratory Society*.
<http://www.erswhitebook.org/chapters/> [Data ostatniego dostępu: 24.09.2013]
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> [Data ostatniego dostępu: 09.09.2013]
9. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. ELSEVIER Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s. 1501-1539.
10. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schönemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):179-91
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. guidance.nice.org.uk/cg101
12. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
13. European Medicines Agency. Onbrez Breezhaler (indacaterol). Product information: All authorised presentations.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Data ostatniego dostępu: 09.09.2013]

14. FDA (US Food and Drug Administration), baza Drugs@FDA: Arcapta Neohaler.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
[Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
15. ARTG (Australian Register of Therapeutic Goods): Onbrez Breezhaler.
http://search-au.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=160172
http://search-au.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=160176
http://search-au.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=160177
http://search-au.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=160178
[Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
16. Health Canada – Drug Product Database: Onbrez Breezhaler. Product Monograph: Onbrez Breezhaler. Submission Control No: 154479. Date of Revision: October 24, 2012.
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/start-debuter.do?lang=eng>
[Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
17. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leków Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”, jako świadczenia gwarantowanego
<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=582> [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
18. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku maleinian indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz w ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, jako świadczenia gwarantowanego
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=311&searched=onbrez&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
19. HAS (Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 décembre 2010. ONBREZ BREEZHALER 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule; ONBREZ BREEZHALER 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1019687/fr/onbrez-breezhaler-oslif-breezhaler-hirobriz-breezhaler?xtmc=&xtcr=3 [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
20. SMC (Scottish Medicines Consortium). SMC Advice: indacaterol 150 and 300 micrograms inhalation powder hard capsules (Onbrez Breezhaler®) (No.619/10). 04 June 2010 (Issued 09 July 2010).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/619_10_indacaterol_Onbrez_Breezhaler/619_10_indacaterol_Onbrez_Breezhaler [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
21. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Public Summary Document. Indacaterol, capsule containing powder for oral inhalation, 150 micrograms and 300 micrograms (as maleate), Onbrez® - July 2011. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-indacaterol-july11>
[Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
22. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Public Summary Document. Indacaterol maleate, capsules containing powder for oral inhalation, 150 microgram (base) and 300 microgram (base), Onbrez® Breezhaler®.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-indacaterol-maleate-nov10>
[Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]

23. PHARMAC - PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*). PTAC meeting held 16 & 17 February 2012. 7 Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease. http://www.pharmac.health.nz/search?search_q=indacaterol&search_path=%2Fsearch [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
24. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). CDEC FINAL RECOMMENDATION. INDACATEROL MALEATE (Onbrez – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.cadth.ca/en/search?q=indacaterol> [Data ostatniego dostępu: 12.09.2013]
25. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD006829
26. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD010139. DOI: 10.1002/14651858.CD010139.
27. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Salmeterol – opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=703> [Data ostatniego dostępu: 13.09.2013]
28. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Formoterol – opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=326> [Data ostatniego dostępu: 13.09.2013]
29. Concept paper on the need for revision of the points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease; CPMP/EWP/562/98 London 19 luty 2009 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003550&mid=WC0b01ac058009a3dc [Data ostatniego dostępu: 13.09.2013]

17.2. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org, 2008.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
6. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in metaanalysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193-206.
7. DerSimonian R, Laird N. Metaanalysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.

17.3. Badania włączone do analizy głównej

17.3.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

1. Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and metaanalysis. PLoS One 2013;8(8):e70784.
2. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. Lung 2013 Apr;191(2):135-46.
3. McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2012 Mar 5;72(4):543-63.
4. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting (beta)-agonists for stable COPD: A systematic review. Chest 2012;142(5):1104-10.
5. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn S, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. Respir Med 2013 Feb;107(2):223-32
6. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. Respir Med. 2011 Jun;105(6):892-9.

17.3.2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej IND vs FOR

1. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled (beta)2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65(6):473-9.
2. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(3):165-71.

17.3.3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej IND vs SAL

1. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; on behalf of the INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):273-279.
2. Korn S., Kerwin e., Atis S. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. Respiratory Medicine 2011, 105, 719-726.

17.4. Analiza skuteczności praktycznej

1. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med. 2008 Apr;102(4):593-604.

2. Grabowski M, Barg W, Chmielowicz B, Kopec A, Panaszek B. Zmienność szczytowego przepływu wdechowego (PIF) na zastawkach imitujących opory inhalatorów proszkowych w zaostrzeniu astmy i POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 324–330.
3. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011 Mar;105(3):435-41.
4. Pavkov R, Singh D, Reitveld I. Concept1 (a new single dose dry powder inhaler) peak inspiratory flow rate study with COPD patients. *Respiratory Drug Delivery* 2008, Vol 3, pp 683-686.
5. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin.* 2010 Nov;26(11):2527-33.

17.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Onbrez Breezhaler - Charakterystyka Produktu Leczniczego [data aktualizacji: 11.09.2013 r.]
4. <http://www.ema.europa.eu> [Data ostatniego dostępu: 25.09.2013]
5. <http://www.fda.gov> [Data ostatniego dostępu: 25.09.2013]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [Data ostatniego dostępu: 25.09.2013]
7. Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 24-27 June 2013. 2 July 2013 EMA/CHMP/240801/2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500145389.pdf
8. Opinions on safety variations. Adopted at the CHMP meeting of 18-21 June 2012. 22 June 2012. EMA/CHMP/410511/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/06/WC500129144.pdf
9. Arcapta Neohaler (indacaterol maleate) Inhalation Powder 75 mcg Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation Research (CDER) – September 2012.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm323180.htm>
10. Chowdhury Badrul A, Sally M. Seymour, Theresa M. Michele., Anthony G. Durmowicz, Dongmei Liu, Curtis J. Rosebraugh. The Risks and Benefits of Indacaterol – The FDA's Review. *N Engl J Med* 2011; 365:2247-2249.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
17. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):155-62.
18. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; on behalf of the INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):273-279.
19. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 May 30. [Epub ahead of print]
20. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011 Jul;140(1):68-75.
21. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled (beta)2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65(6):473-9.
22. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular Safety of QVA149, a Combination of Indacaterol and NVA237, in COPD Patients. *COPD*. 2010 Dec;7(6):418-27.
23. Worth H., Chung K., Feler J. Cardio-and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):571-9.
24. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:477-92

17.6. Ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Concept paper on the need for revision of the points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease; CPMP/EWP/562/98 London 19 luty 2009.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003550&mid=WC0b01ac058009a3dc [Data ostatniego dostępu: 13.09.2013]

17.7. Publikacje wykorzystane w załączniku

17.7.1. Opis skal uwzględnionych w analizie skuteczności

1. Pierzchała W., Franik-Brodzińska M. Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. *Alergia Astma Immunologia*, 1997 2(4), 203-206.
2. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD*. 2005 Mar;2(1):99-103.
3. Górecka D. Wskaźniki prognostyczne w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Przewodnik Lekarza* 2006; 2: 67-70.
4. Bręborowicz A., Gabryel H., Chazan R. POCHP. Choroba cywilizacyjna XXI wieku. Kontrowersje i pytania. Wyd. Polska Akademia Nauk 2008.
5. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, Wydanie I (do druk), Wydawnictwo: Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATED 2010). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>. Data ostatniego dostępu: 12.05.2011.
7. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire MCID: COPD: 2005, 2: 74-79.

17.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego na podstawie pełnych tekstów

17.8.1. Nieadekwatna metodyka

Badania pierwotne bez randomizacji:

1. Hataji O, Naito M, Ito K, Watanabe F, Gabazza EC, Taguchi O. Indacaterol improves daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:1-5.

Badania wtórne:

1. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol, a novel inhaled, once-daily, long-acting beta2-agonist for the treatment of obstructive airways diseases. *Adv Ther*. 2009 Jul;26(7):691-9.
2. Beeh KM, Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta(2) adrenoceptor agonist. *Core Evid* 2010;4:37-41.
3. Chazan R. Efficacy and safety of indacaterol - new long-acting beta(2) agonist. *Pneumonol Alergol Pol* 2010;78(3):229-35.
4. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 2010 Oct 29;11:149.

5. Restrepo RD. A stepwise approach to management of stable COPD with inhaled pharmacotherapy: A review. *Respir Care* 2009;54(8):1058-81.
6. Górecka D. Wskaźniki prognostyczne w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Przewodnik Lekarza* 2006; 2: 67-70.
7. Bręborowicz A., Gabryel H., Chazan R. POChP. Choroba cywilizacyjna XXI wieku. Kontrowersje i pytania. 2008.
8. Pierzchała W., Franik-Brodzińska M. Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. *Alergia Astma Immunologia*, 1997 2(4), 203-206.
9. Chazan R. Skuteczność i bezpieczeństwo indakaterolu-nowego długodziałającego (beta)2-mimetyku. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2010, tom 78, nr 3, s:229-235.
10. Chazan R. nowy stosowany raz dziennie wziewny długo działający (beta)2-mimetyk – indakaterol u chorych na POChP. *Terapia* nr 9 (245), wrzesień 2010, s: 13-17.
11. Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2013;8(8):e70784.
12. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung* 2013 Apr;191(2):135-46.
13. McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012 Mar 5;72(4):543-63.
14. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting (beta)-agonists for stable COPD: A systematic review. *Chest* 2012;142(5):1104-10.
15. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn S, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med* 2013 Feb;107(2):223-32
16. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Jun;105(6):892-9.
17. Indacaterol. A long-acting beta-2 agonist, no advantages in COPD. *Prescrire Int* 2011 Sep;20(119):201-5.
18. Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B. Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 (mu)g once daily in patients with COPD: An analysis of pooled data. *Int J COPD* 2011;6(1):431-8.
19. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Indacaterol. *Hosp Pharm* 2012;47(3):219-28+236.
20. Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today* 2012;48(12):785-94.
21. Cazzola M, Bardaro F, Stirpe E. The role of indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2013 Aug;5(4):559-66.
22. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Lassen C, Owen R, Ouwens MJ, et al. Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: a patient-level mixed treatment comparison. *Value Health* 2012 May;15(3):524-33.
23. Decramer M, Rossi A, Lawrence D, McBryan D. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1706-14.

24. Decramer M, Rossi A, Lawrence D, McBryan D. Erratum: Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment (*Respiratory Medicine* (2012) 106 (1706-1714)). *Respiratory medicine* 2013;107(1):160.
25. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:477-92.
26. Ejiofor S, Turner AM. Pharmacotherapies for COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013;7(1):17-34.
27. Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:89-96.
28. Hatipoglu U, Aboussouan LS. Management of stable COPD: Focus on pharmacotherapy. *J Clin Outcomes Manage* 2012;19(7):311-27.
29. Hosoe M, Woessner R, Matsushima S, Lawrence D, Kramer B. Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies. *Clinical drug investigation* 2011;31:247-55.
30. Jones PW, Barnes N, Vogelmeier C, Lawrence D, Kramer B. Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011 Dec;20(4):380-8.
31. Kerwin EM, Williams J. Indacaterol 75 (mu)g once daily for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A North American perspective. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7(1):25-37.
32. Loukeri AA, Kampolis CF, Tatsis I, Loukeri PSN, Tzagaraki A, Kythreotis P. Inhaled beta2-agonists and beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidities: Therapeutic dilemmas, myths and realities. *Pneumon* 2013;26(1):59-74.
33. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D, McBryan D. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2013;26(3):348-55.
34. Reid DJ, Pham NT. Emerging Therapeutic Options for the Management of COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013;7:7-15.
35. Renard D, Looby M, Kramer B, Lawrence D, Morris D, Stanski DR. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res* 2011;12.
36. Ribeiro M, Chapman KR. Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:145-52.
37. Rossi A, Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:353-63.
38. Russi EW, Karrer W, Brutsche M, Eich C, Fitting JW, Frey M, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: The swiss guidelines: Official guidelines of the swiss respiratory society. *Respiration* 2013;85(2):160-74.
39. Stull DE, Wiklund I, Gale R, Capkun NG, Houghton K, Jones P. Application of latent growth and growth mixture modeling to identify and characterize differential responders to treatment for COPD. *Contemporary clinical trials* 2011;32:818-28.

40. Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011 Apr;105(4):571-9.
41. Yorgancioglu A. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2012 Jan;3(1):25-36.

Badania w schemacie grup krzyżowych:

1. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
2. Kato M, Makita H, Uemura K, Fukuchi Y, Hosoe M, Emery C, et al. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with COPD: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int* 2010;59(3):285-93.
3. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010;104(12):1869-76.
4. LaForce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTEGRAL Study Investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Feb;24(1):162-8
5. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INTIME study investigators (INDacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res*. 2010 Oct 5;11:135.
6. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, Kramer B; On behalf of the INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1030-1036.
7. Bauwens O, Ninane V, Van De Maele B, Firth R, Dong F, Owen R, et al. 24-Hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: Comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009;25(2):463-70.
8. Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(6):492-6.
9. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011;8:340-5.
10. Cazzola M, Segreti A, Stirpe E, Puxeddu E, Ora J, Rogliani P. Effect of an additional dose of indacaterol in COPD patients under regular treatment with indacaterol. *Respiratory medicine* 2013;107:107-11.
11. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, Segreti A, Proietto A, Picciolo S. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:848-53.
12. Rossi A, Centanni S, Cerveri I, Gulotta C, Foresi A, Cazzola M, et al. Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium. *Respiratory medicine* 2012;106:84-90.

Analizy ekonomiczne:

1. Briones B, Zuniga G, Garcia-Contreras F. A cost-effectiveness analysis on the use of indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Mexico. *Value Health* 2011;14(3):A139.

2. Garcia-Contreras F, Zuniga G, Briones B. A cost-utility analysis on the use of indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Mexico. *Value Health* 2011;14(3):A140.
3. Geitona M, Hatzikou M, Bania E. Economic evaluation of indacaterol versus tiotropium or formoterol for patients with moderate to severe copd in Greece. *Value Health* 2011;14(7):A493.
4. Guillermo AJ, Thuresson PO, Machnicki G, Mungapen L, Kraemer M, Asukai Y, et al. The cost-effectiveness and budget impact of introducing indacaterol into the Colombian health system. *Value in Health Regional Issues* 2012;1(2):165-71.
5. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respiratory medicine* 2011;105(11):1635-47.
6. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Applied Health Economics and Health Policy* 2013;11(3):259-74.
7. Reyes-Lopez A, Lemus-Carmona EA, Orozco E. Cost-effectiveness of indacaterol on patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) at the public Mexican health care system. *Value Health* 2012;15(4):A55.
8. Rutten-Van Molken MPMH, Goossens LMA. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: A review of the evidence and methodological issues. *PharmacoEconomics* 2012;30(4):271-302.
9. Suzuki C, Silva NL. Economic evaluation of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the public payer perspective in Brazil. *Value Health* 2011;14(7):A493.

Artykuły innego typu, protokoły:

1. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review. *N Engl J Med* 2011 Dec 15;365(24):2247-9.
2. Feldman GJ, Edin A. A role of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease management: a turning point or crossroads? *J Thorac Dis* 2013 Aug;5(4):378-80.
3. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD010139. DOI: 10.1002/14651858.CD010139.

17.8.2. Nieadekwatna populacja

1. Khindri S, Sabo R, Harris S, Woessner R, Jennings S, Drollmann AF. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC pulmonary medicine* 2011;11:31.
2. Segreti A, Fiori E, Calzetta L, Sabatini M, Segreti V, Rogliani P, Cazzola M. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Apr 8. doi:pil: S1094-5539(13)00106-5. 10.1016/j.pupt.2013.03.020.[Epub ahead of print]

17.8.3. Nieadekwatny komparator

1. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011 Jul;140(1):68-75.
2. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med*. 2010 Mar 8;10:11.
3. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B; INSURE Study Investigators. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010 Sep 7;5:311-8.
4. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):155-62.
5. Buhl R., Dunn L., Disdier C., Lassen Ch. Blinded 12 week comparison of once daily indacaterol and tiotropium in COPD. *The European respiratory journal* 2011;38:797-803.
6. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
7. Mroz RM, Minarowski L, Chyczewska E. Indacaterol add-on therapy improves lung function, exercise capacity and life quality of COPD patients. *Advances in experimental medicine and biology* 2013;756:23-8.
8. Suppli UC. Acclidinium Bromide: Clinical Benefit in Patients with Moderate to Severe COPD. *Open Respir Med J* 2012;6:150-4.
9. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of clinical benefit. *Int J COPD* 2012;7:673-8.
10. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 May 30. doi: 10.1183/09031936.00200212
11. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* - 1 September 2013 (Vol. 1, Issue 7, Pages 524-533)
12. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
13. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; 9:CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
14. Cope S., Capkun-Niggli G., Gale R., Jardim J., Jansen J. Comparative efficacy of indacaterol 150 μg and 300 μg versus fixed-dose combinations of formoterol +budesonide or salmeterol+fluticasone for

treatment of chronic obstructive pulmonary disease-a network metaanalysis. *Int J COPD* 2011;6(1):329-44.

15. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC pulmonary medicine* 2013;13(1):26.
16. Keating GM. Tiotropium bromide inhalation powder: a review of its use in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012 Jan 22;72(2):273-300.
17. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Hosoe M, Okino N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 µg in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: A 12-week, placebo-controlled study. *Respirology* 2012;17(2):379-89.
18. To Y, Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Fukuchi Y. Assessing efficacy of indacaterol in moderate and severe COPD patients: A 12-week study in an Asian population. *Respiratory medicine* 2012;106:1715-21.

17.8.4. Nieadekwatna interwencja

1. Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkacova R, Bao W, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(6):740-9.
2. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008 Jul;102(7):1033-44.
3. Decramer ML, Hanania NA, Lotvall JO, Yawn BP. The safety of long-acting (beta)2-agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2013;8:53-64.
4. Asukai Y, Baldwin M, Mungapen L. Utility values for COPD patients based on the EQ-5D questionnaire from three indacaterol phase III studies. *Thorax* 2012;67:A100-A101.
5. Balkissoon R. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: A randomised, double-blind comparison. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2012;9(4):441.
6. Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP. Efficacy of once-daily indacaterol 75 µg relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2012 Jun 25;12:29.
7. Cope S, Kraemer M, Zhang J, Capkun-Niggli G, Jansen JP. Efficacy of indacaterol 75 µg versus fixed-dose combinations of formoterol-budesonide or salmeterol-fluticasone for COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:415-20.
8. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy of indacaterol 75 µg once-daily on dyspnea and health status: Results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2012;9(6):629-36.
9. Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy and Tolerability of Indacaterol 75 (mu)g Once Daily in Patients Aged (greater-than or equal to)40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From 2 Double-Blind, Placebo-Controlled 12-Week Studies. *Clinical therapeutics* 2011;33(12):1974-84.

10. Kerwin EM, Meli J, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S. Efficacy and safety of indacaterol 75 G once daily in patients with moderate-to-severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(1):A1595
11. Pascoe S, Reynolds C, Pleskow W, Perry S, Hmissi A, Kaiser G, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily (beta)2-agonist bronchodilator, in subjects with COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(2):153-61.
12. Siler T, Gotfried M, Kianifard F, McBryan D, Williams J. Efficacy and tolerability of once-daily indacaterol 75 Ig in copd patient subgroups defined by age, gender, severity of airflow limitation, and smoking status. *Chest*. 2012;142(4_MeetingAbstracts):693A.

17.8.5. Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery)

1. Dunn L., Buhl R., Lassen Ch. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Chest*. 2010; 138: 719A.
2. Kornmann O., Lutra A., Owen R. Once-daily indacaterol provides superior bronchodilation, Health status and clinical outcomes compared with salmeterol in patients with chronic obstructive COPD: A 26-week placebo-controlled study. *Chest*. 2009;136(4_MeetingAbstracts):152S
3. Buhl R., Pieters W., Jack D., Owen R., Kramer B., Higgins M. Indacaterol once-daily reduces COPD exacerbations over 52 weeks of treatment. *Am J Respir Crit Care Me* 179; 2009: A6185.
4. Barnes P., Pocock S.J., Magnussen H., Iqbal A., Lawrence D. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Am J Respir Crit Care Med* 179; 2009: A4543.
5. Chung F., Kornmann O., Jack D., Owen R. Safety and tolerability of indacaterol over 52 weeks of treatment in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A4546.
6. Mahler D., Palange P., Iqbal a., Owen R. Higgins M. Indacaterol once-daily improves dyspnea in COPSD patients: a 26-weeks placebo controlled study with open-label tiotropium comparison. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: E4360.
7. Buhl R., Pieters W., Jack D., Owen R. Indacaterol once-daily improves dyspnea and BODE index in COPD patients: a 52 week study. *European Respiratory Society Monday, 14 September 2009. P2026.*
8. A. Yorgancioglu, D. Mahler, A. Iqbal, R. Owen, M. Higgins, B. Kramer. Indacaterol once-daily improves health-related quality of life in COPD patients: a 26-week comparison with placebo and tiotropium. *European Respiratory Society Monday, 14 September 2009. P2028.*
9. H. Worth, E. Klerup, A. Iqbal, R. Owen, B. Kramer, M. Higgins. Safety and tolerability of indacaterol once-daily in COPD patients versus placebo and tiotropium: a 26-week study. *European Respiratory Society Monday, 14 September 2009. P2030.*
10. Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol: 12 week trial. <http://www.ers-education.org/Media/Media.aspx?idMedia=138151> [Data ostatniego dostępu: 26.09.2013]
11. Korn s., Kerwin E., Atis S., Amos C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol: a 12-week trial. Abstrakt: P1226. https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=46911 [Data ostatniego dostępu: 26.09.2013]

12. Barnes N, Bateman E, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, et al. QVA149 once daily provides superior bronchodilation versus indacaterol, glycopyrronium, tiotropium and placebo: The SHINE study. *Thorax* 2012; 67:A147-A148.
13. Bateman E, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Horton R. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The SHINE study [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 15 2012*; 40:509s.
14. Bateman E, Hashimoto S, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, et al. Glycopyrronium once daily provides rapid and sustained bronchodilation and is well tolerated in patients with COPD: The SHINE study. *Thorax* 2012;67: A148-A149.
15. Chong JK, Karner C, Poole P. Tiotropium or laba as ADD-on therapy in COPD: The evidence so far. *Respirology* 2013;18:15.
16. Cope S, Zhang J, Raparla S, Williams J, Jansen J. Comparative efficacy of once-daily indacaterol 75 µg in COPD in terms of forced expiratory volume: A patient level network meta-analysis. *Chest* 2011;140(4).
17. Dal-Negro RW, Pescatori P, Micheletto C, Tognella S. Formoterol, but not indacaterol, induces transient hypoxemia in severe COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, September 24 28 2011*;38:729s.
18. Donohue J, Fogarty C, Hu H, McBryan D, Williams J. Cardio-and cerebrovascular (CCV) safety of once-daily indacaterol 75 µg in the treatment of patients with COPD. *Chest*. 2012;142(4_MeetingAbstracts):682A
19. Frith P, Thompson P, Wark P, Lindstrom S, Bateman E. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The shine study. *Respirology* 2013;18:20.
20. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Aizawa H, Ichinose M, Hosoe M. Efficacy And Safety Of Indacaterol 150 And 300g In Asian COPD Patients: A 12-Week, Placebo Controlled Study [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:A1593.
21. Kraemer M, Ellis A, Baldwin M, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Cope S. Dual bronchodilation with indacaterol and tiotropium in combination versus triple therapy, fixed-dose combinations, and monotherapy in copd - A network meta-analysis of FEV₁. *Value Health* 2012;15(7):A560.
22. Lock R, Price D, Khindri S, Woessner R, Weiss M, Hara H. Efficient deposition and absorption of orally inhaled indacaterol in the lungs [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, September 24 28 2011*;38:20s.
23. Mahler DA, D'Urzo A, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S. Combining once-daily bronchodilators in COPD: Indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(1):A1591.
24. Overend T, Fabbri L, Van De Maele B, Martin C, Horton R, Dolker M. Cardiovascular safety of QVA149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium compared with indacaterol and placebo in patients with COPD. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2011;8(1):45.
25. Stull DE, Houghton K, Gale R, Wiklund I, Capkun-Niggli G, Jones P. Application of innovative methods to identify and characterize differential responders in clinical trials of COPD: The use of mixture models. *Value Health* 2011;14(7):A501-A502.

26. To Y, Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, Ichinose M, Fukuchi Y, et al. Indacaterol provides efficacy irrespective of disease severity in Asian copd population: A 12-week, placebocontrolled study. *Respirology* 2011;16:93.
27. To Y, Nishimura M, Fukuchi Y, Kitawaki T, Okino N, Lassen C, et al. Long-term safety and tolerability of indacaterol versus salmeterol in Japanese COPD patients: A 52-week openlabeled study. *Respirology* 2011;16:96.
28. Watz H, Krippner F, Kirsten A, Magnussen H, Vogelmeier C. Effects Of Indacaterol On Lung Volumes And Physical Activity In Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185:A2257.
29. Yao W, Wang C, Zhong N, Yang W, Henley M, Kramer B. Effect of once-daily indacaterol in a predominantly Chinese COPD population: A 26-week Asia-Pacific study [Abstract]. *European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress*, Vienna, Austria, September 15 2012;40:374s.

17.9. Przyczyny wykluczenia badań zidentyfikowanych w rejestrach badań klinicznych (w tym: niepublikowane)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Niespełnione kryterium PICOS
NCT00794157	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT00792805	<i>A Phase III, 26-week Multi-center Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT00669617	<i>A Phase III, Randomized, Double-blind, Triple-dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 5-period, Single-dose Complete Block Crossover Study to Determine the Onset of Action of Indacaterol (150 and 300 µg) in Patients With Moderate to Severe COPD Using Salbutamol (200 µg) and Salmeterol/Fluticasone (50/500 µg) as Active Controls</i>	metodyka (cross-over)
NCT00463567 (INHANCE)	<i>A 26-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Double Dummy, Placebo-Controlled, Adaptive, Seamless, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Doses of Indacaterol (Selected From 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Blinded Formoterol (12 µg b.i.d) and Open Label Tiotropium (18 µg o.d.) as Active Controls</i>	nie dotyczy (badanie opublikowane, włączone do przeglądu systematycznego)
NCT00876694	<i>A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Efficacy of Indacaterol (300 µg o.d.) Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	populacja (azjaci)
NCT00622635	<i>A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, 3-Period, 14-Day Crossover Study to Determine the 24-h Lung Function Profile of Indacaterol (300 µg o.d.) in Patients With Moderate-to-Severe COPD, Using Open-Label Salmeterol (50 µg b.i.d.) as Active Control</i>	metodyka (cross-over)
NCT00677807	<i>A 26-week Extension to a 26-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Adaptive, Seamless,</i>	komparator

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Niespełnione kryterium PICOS
(INDORSE)	<i>Parallel-group Study to Assess Safety, Tolerability and Efficacy of Two Doses of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	
NCT00615459	<i>A Phase III, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period Incomplete Block, Multidose Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Tiotropium (18 µg o.d.) as an Active Control</i>	metodyka (cross-over)
NCT00999908	<i>Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo Controlled, Cross Over, Single Dose Study to Assess the Effect of Indacaterol (150 µg) Versus Tiotropium (18 µg) on Inspiratory Capacity in Moderate COPD Patients</i>	metodyka (cross-over)
NCT00615030	<i>A Phase III Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 4 Treatments, 3 Period Incomplete Block Crossover Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol 300 µg o.d. Dosed in the Evening in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Salmeterol 50 µg b.i.d. as Active Control</i>	metodyka (cross-over)
NCT00403845	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 4-Period 4-Treatment Crossover, Multi-Center, Dose Ranging Study, to Assess the Efficacy and Safety of 3 Single Doses of Indacaterol (150, 300 and 600 µg) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	metodyka (cross-over)
NCT01089127	<i>A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol as an Active Control</i>	brak publikacji
NCT01072448	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT01068600	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT00900731	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Blinded, Double Dummy Study to Compare the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) Delivered Via a SDDPI With Tiotropium (18 µg o.d.) Delivered Via a HandiHaler®, in Patients With Moderate-to-severe COPD.</i>	komparator
NCT00821093 (INSIST)	<i>A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy Study to Assess the Superiority of Indacaterol (150 µg o.d.) Via a SDDPI in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Comparator Delivered Via a DISKUS Inhaler</i>	nie dotyczy (badanie opublikowane, włączone do przeglądu systematycznego)
NCT00393458 (INVOLVE)	<i>A 52-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12µg b.i.d.) as an Active Control</i>	nie dotyczy (badanie opublikowane, włączone do przeglądu systematycznego)
NCT00557466	<i>A Randomized, Multi-Center, Parallel Group, Double Blind, Placebo</i>	metodyka (badanie II fazy)

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Niespełnione kryterium PICOS
	<i>and Formoterol Controlled 14 Day Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via Twisthaler in Patients With COPD</i>	
NCT00567996 (INLIGHT 2)	<i>A 26-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control</i>	nie dotyczy (badanie opublikowane, włączone do przeglądu systematycznego)
NCT00396604	<i>A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active (Formoterol 12 µg b.i.d) and Placebo Controlled, Multi-Center, 5 Period Crossover Study to Assess the Bronchodilatory Efficacy and Safety of Single Doses of Indacaterol 150 µg, 300 µg and 600 µg Delivered Via Single Dose Dry Powder Inhaler vs. Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD</i>	metodyka (cross-over)
NCT00624286	<i>A 12-Week Treatment, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT00636961	<i>An Exploratory, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, 2-Way Cross-Over Study to Assess the Effect of Repeat-Dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 Mcg) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With COPD</i>	komparator
NCT00558285	<i>A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Determine the Effect of QVA149 and Indacaterol on Mean 24-Hours Heart Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT01529632 (BEACON)	<i>A Study to Compare the Efficacy and Safety of Once Daily QVA149 Versus the Once Daily Concurrent Administration of QAB149 Plus NVA237 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT00531050	<i>A Double-blind, Randomized, Cross-over, Placebo-controlled, 2-part Study to Compare the Effect of Exercise and High-dose Salbutamol on Maximal Heart-rate in Patients With COPD Following Therapeutic Doses of Inhaled QAB149 and Salmeterol</i>	metodyka (badanie II fazy)
NCT01012765	<i>A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter, 3-period Crossover Study to Compare the Effect of Indacaterol (150µg o.d.) on Inspiratory Capacity to Placebo in Patients With Moderate COPD, Using Open Label Tiotropium (18µg o.d.) as Active Control</i>	metodyka (cross-over)
NCT00877383 (INTRUST 2)	<i>This study assessed the efficacy and safety of indacaterol (150 µg once daily [od]) when combined with tiotropium (18 µg od) versus tiotropium (18 µg od) treatment alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	komparator
NCT00846586 (INTRUST 1)	<i>A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT01232894 (MOVE-ON)	<i>A 12 Week, Multi-center, Randomized, Open Label Study, eValuating the Efficacy and Safety of Treatment Regimens That Include ONbrez (Indacaterol) in Patients With Moderate to Severe COPD (MOVE-ON Study)</i>	komparator (niezdefiniowane substancje czynne i dawki)

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Niespełnione kryterium PICOS
NCT00570778	<i>A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Determine the Effect of QVA149 on Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT00620022	<i>This study compared the effect of indacaterol (300 µg once daily [od]) on exercise endurance with that of placebo in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease</i>	komparator
NCT00845728 (INVIGORATE)	<i>Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (INVIGORATE)</i>	komparator
NCT01202188 (SHINE)	<i>A 26-week Treatment Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled (Open Label) Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT01377051	<i>Effect of Indacaterol Maleate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Lung Volume and Related Dyspnea</i>	komparator
NCT01543828	<i>A Phase IV, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory, Single-dose Crossover Study With Indacaterol 75 µg Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	komparator
NCT00098228	<i>Dose-Ranging Study in Patients With COPD</i>	komparator
NCT01498081	<i>A Randomised, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Multi-centre, 6 Way Cross-over, Single-dose Phase IIa Study to Investigate the Local and Systemic Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	komparator
NCT01604278 (GLOW6)	<i>A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of the Co-administration of NVA237 + Indacaterol Once Daily vs. Indacaterol Once Daily in Patients With Moderate to Severe COPD</i>	komparator
NCT01697696	<i>A Multi-center, Randomized, Double-blind, 52-week Study to Assess the Safety of NVA237 Compared to QAB149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	Nie dotyczy (badanie w toku)
NCT01693003	<i>Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Assess the Effects of Indacaterol 150 µg d.o. Compared to Tiotropium Bromide 5 µg d.o. on Dyspnea, Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Exercise Tolerance in Patients With Moderate COPD</i>	Nie dotyczy (badanie w toku)
NCT01555138 (INSTEAD)	<i>A Randomized, Double-blind, Parallel-group, 26-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Indacaterol (Onbrez® Breezhaler® 150 µg o.d.) With Salmeterol/Fluticasone Propionate (Seretide® Accuhaler® 50 µg/500 µg b.i.d.) in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Nie dotyczy (badanie w toku)
NCT01778062 (INFINITY)	<i>A Phase IIIb, Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) vs. Placebo, in Patients With Moderate-to-severe COPD With Destroyed Lung by Tuberculosis</i>	Nie dotyczy (badanie w toku)
NCT01727024	<i>Study to Evaluate the Preference, Satisfaction and Correct Use of</i>	Nie dotyczy (badanie w toku)

Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Identyfikator badania	Tytuł badania	Niespełnione kryterium PICOS
(INHALATOR)	<i>Inhalers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	
NCT01682863	<i>A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	komparator
NCT01699685 (SYNERGY)	<i>A Multicenter, Randomized, Double-blind, Single-dose Study to Assess the Effect of the QAB149 and NVA237 Combination Versus QAB149 Alone on Inspiratory Capacity in Patients With Moderate or Severe COPD</i>	komparator
NCT01437748	<i>Small Airways Evaluation and Peripheral Effect of Two Bronchodilators in Healthy Subjects and Stable COPD Patients</i>	komparator
NCT01715311 (INITIATE)	<i>A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy of Indacaterol With That of Placebo in Patients With COPD Who Have Not Previously Received Maintenance COPD Medication, Using Blinded Tiotropium as Active Control</i>	nie dotyczy (badanie nie zostało przeprowadzone)
NCT01377428	<i>A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg b.i.d.) as an Active Control</i>	nie dotyczy (badanie nie zostało przeprowadzone)

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa indakaterolu OD...	19
Tabela 2. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (<i>British Medical Research Council</i>) [6]	23
Tabela 3. Stopnie zaawansowania choroby [8].....	24
Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (wg GOLD 2013) [8].....	25
Tabela 5. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg. zaleceń PTChP (2012) [6]	28
Tabela 6. Leki z grupy LABA stosowane w POChP wg PTChP 2012 [6]	30
Tabela 7. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP wg. zaleceń GOLD (2013) [8]	31
Tabela 8. Leki z grupy LABA stosowane w POChP wg GOLD 2013 [8].....	33
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne - preparat Onbrez Breezhaler® [2]	36
Tabela 10. Wszystkie opakowania dopuszczone do obrotu w UE [13]	37
Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktów leczniczych zawierających indakaterol w leczeniu pacjentów z POChP	39
Tabela 12. Decyzje refundacyjne wobec indakaterolu w krajach UE	43
Tabela 13. Produkty lecznicze zawierające formoterol, refundowane w POChP.....	47
Tabela 14. Produkty lecznicze zawierające salmeterol, refundowane w POChP.....	49
Tabela 15. Kryteria selekcji w schemacie PICOS (analiza główna – przegląd systematyczny).....	50
Tabela 16. Charakterystyka badań klinicznych zidentyfikowanych w rejestrze clinicaltrials.gov	59
Tabela 17. Opublikowane przeglądy systematyczne i metaanalizy, porównujące indakaterol OD z formoterolem TD lub salmeterolem TD	76
Tabela 18. Szczegóły dotyczące badań włączonych do analizy porównawczej (<i>INVOLVE, INHANCE</i>)	84
Tabela 19. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (<i>INHANCE, INVOLVE</i>).....	86
Tabela 20. Charakterystyki pacjentów włączonych do badań (<i>INVOLVE, INHANCE</i>).....	87
Tabela 21. Charakterystyka interwencji (<i>INHANCE, INVOLVE</i>).....	89
Tabela 22. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>INHANCE, INVOLVE</i>)	91
Tabela 23. Wartości <i>trough</i> FEV ₁ po 24 h, 12 tyg. i 52 tyg.; IND vs FOR (<i>INVOLVE</i>).....	92
Tabela 24. Średnia zmiana <i>trough</i> FEV ₁ po 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; okres obserwacji 12 tyg.; IND vs FOR (<i>INVOLVE</i>).....	93
Tabela 25. Różnice w średnich wartościach <i>trough</i> FEV ₁ po 2 tyg. obserwacji; IND vs FOR (<i>INHANCE</i>)	93
Tabela 26. Różnice w średnich wartościach AUC _(1-4 h) FEV ₁ po 2 tyg. obserwacji; IND vs FOR (<i>INHANCE</i>)	94
Tabela 27. Różnice w średnich wartościach AUC _(5 min-11 h 45 min i 5 min-4 h) dla parametru FEV ₁ – okres obserwacji równy 12 tyg.; IND vs FOR (<i>INVOLVE</i>)	94
Tabela 28. Średnia zmiana maksymalnej wartości FEV ₁ po 12 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; okres obserwacji 12 tyg.; IND vs FOR (<i>INVOLVE</i>)	95

Tabela 29. Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE)	96
Tabela 30. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE)	96
Tabela 31. Średni wynik ogólny wskaźnika BODE po 12 i 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE) ..	97
Tabela 32. Punkty końcowe związane z wartością parametru PEF po 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE)	98
Tabela 33. Zaostrzenia POChP podczas 52 tyg. leczenia; IND vs FOR (INVOLVE)	99
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP podczas 52 tyg. leczenia, IND vs FOR (INVOLVE).....	99
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INHANCE).....	100
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w ciągu 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INHANCE).....	101
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w ciągu 2 tyg. oraz po terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INHANCE).....	102
Tabela 38. Ocena parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 2 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INHANCE)	103
Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	104
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	104
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił kaszel w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	105
Tabela 42. Parametr NNH; IND vs FOR (INVOLVE)	105
Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	106
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	107
Tabela 45. Parametr NNT; IND vs FOR (INVOLVE).....	107
Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił nowotwór podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	108
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła tachykardia podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE).....	108
Tabela 48. Ocena parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs FOR (INVOLVE)	109
Tabela 49. Zestawienie badań włączonych do analizy porównawczej (INSIST, INLIGHT 2)	110
Tabela 50. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (INLIGHT 2, INSIST)	112
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (INLIGHT 2, INSIST)...	114
Tabela 52. Charakterystyka interwencji (INLIGHT 2, INSIST).....	115
Tabela 53. Charakterystyka głównych analizowanych punktów końcowych (INLIGHT 2, INSIST) ..	117

Tabela 54. Różnica średnich końcowych wartości <i>trough</i> FEV ₁ – okres obserwacji równy 12 i 26 tygodni; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>)	118
Tabela 55. Różnica średnich końcowych wartości <i>AUC</i> dla parametru FEV ₁ (<i>full analysis set</i>) – okres obserwacji równy 12 tygodni; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	119
Tabela 56. Różnica średnich końcowych wartości <i>AUC</i> dla FEV ₁ w przedziale czasowym od 5 min. do 11h 45 min. po porannej dawce leku (<i>per protocol set</i>) – okres obserwacji: 12 tyg.; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	119
Tabela 57. Różnica średnich końcowych wartości parametru FEV ₁ po 5 min po podaniu leku - okres obserwacji równy 12 tygodni; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	120
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę zaleźnej od stanu zdrowia jakości życia o ≥ 4 punkty wg kwestionariusza SGRQ podczas 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	121
Tabela 59. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	122
Tabela 60. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	122
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę stopnia duszności według wskaźnika TDI (zmiana wyniku o 1 lub więcej punktów) podczas 12 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	123
Tabela 62. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	123
Tabela 63. Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 tygodniach leczenia, IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	124
Tabela 64. Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	124
Tabela 65. Punkty końcowe związane z wartością parametru PEF po 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	125
Tabela 66. Zaostrzenia POChP podczas 26 tyg. leczenia; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>)	126
Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpienie zaostrzenie POChP podczas 26 tyg. leczenia, IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	127
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon– okres obserwacji 12 tyg.; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	128
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INSIST</i>).....	128
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	129
Tabela 71. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 12 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	130
Tabela 72. Parametry laboratoryjne i życiowe podczas 12 tyg. terapii z obliczonym OR; IND vs SAL (<i>INSIST</i>)	131
Tabela 73. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans– okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	132
Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z obliczonym ilorazem szans dla 26-tygodniowego okresu obserwacji; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>)	133

Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów utraconych z okresu obserwacji podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	133
Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans- okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	134
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano stężenie glukozy > 9,99 mmol/l oraz stężenie potasu we krwi < 3 mmol/l podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	134
Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody kaszlu wraz z obliczonym ilorazem szans- okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	135
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody kaszlu po podaniu leku wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 26 tyg.; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	135
Tabela 80. Obliczony parametr NNH (<i>INLIGHT 2</i>).....	136
Tabela 81. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 26 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	136
Tabela 82. Obliczony parametr NNH; IND vs SAL (<i>INLIGHT 2</i>).....	137
Tabela 83. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem indakaterolu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego.....	144
Tabela 84 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu Onbrez Breezhaler®.....	145
Tabela 85 Interakcje produktu Onbrez Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi.....	146
Tabela 86 Zgony w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, SHINE</i>).....	155
Tabela 87 Rezygnacje z badań w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, SHINE</i>).....	156
Tabela 88 Ciężkie działania niepożądane w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010</i>).....	157
Tabela 89 Działania niepożądane w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010</i>).....	157
Tabela 90. Kaszel jako działanie niepożądane oraz kaszel po podaniu leku w trakcie 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, SHINE, Van de Maele 2010</i>).....	159
Tabela 91. Ocena parametrów życiowych podczas 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INHANCE, INLIGHT 2, Van de Maele 2010</i>).....	160
Tabela 92. Ocena parametrów laboratoryjnych podczas 26 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INLIGHT 2</i>).....	162
Tabela 93 Zgony w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>).....	162
Tabela 94 Zgony w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>).....	163
Tabela 95 Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>).....	164
Tabela 96 Ciężkie działania niepożądane po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>).....	164

Tabela 97 Działania niepożądane po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>)	165
Tabela 98. Kaszel jako działanie niepożądane oraz kaszel po podaniu leku w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>)	166
Tabela 99. Parametry laboratoryjne po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>)	167
Tabela 100. Parametry życiowe po 52 tyg. okresu obserwacji; IND 150 vs PL, IND 300 vs PL (<i>INDORSE, INVOLVE</i>)	167
Tabela 101. Zgony ogółem, zgony z powodu CCV (<i>Worth 2010</i>)	169
Tabela 102. Sercowo- i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane oraz poważne działania niepożądane (<i>Worth 2010</i>)	170
Tabela 103. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pogrupowane według SMQ (<i>Worth 2010</i>)	171
Tabela 104. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie/wydłużenie odstępu QTc (<i>Worth 2010</i>)	172
Tabela 105. Parametry laboratoryjne i życiowe (<i>Donohue 2010</i>)	174
Tabela 106. Zgony i ciężkie (śmiertelne lub inne niż śmiertelne) działania niepożądane (<i>Donohue 2010</i>)	174
Tabela 107. Częstość działań niepożądanych najczęściej występujących ($\geq 0,05$ działania niepożądane w grupach indakaterolu), skorygowane o czas trwania leczenia (<i>Donohue 2010</i>)	175
Tabela 108. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków $\beta 2$ -adrenergicznych, skorygowane o czas trwania leczenia (<i>Donohue 2010</i>)	177
Tabela 109. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków $\beta 2$ -adrenergicznych, skorygowane o czas trwania leczenia (<i>Donohue 2010</i>)	178
Tabela 110. Ostre zaburzenia oddechowe związanych z ciężkimi działaniami niepożądanymi, skorygowane o czas trwania leczenia (<i>Donohue 2010</i>)	178
Tabela 111. Parametry laboratoryjne i życiowe (<i>Donohue 2010</i>)	179
Tabela 112. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa indakaterolu OD	197
Tabela 113. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND vs FOR w leczeniu pacjentów z POChP; <i>INHANCE</i> (2 tyg. okres leczenia, IND 150 oraz IND 300 vs FOR), <i>INVOLVE</i> (52 tyg. okres leczenia, IND 300 vs FOR)	198
Tabela 114. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND 150 vs SAL w leczeniu pacjentów z POChP; <i>INSIST</i> (12 tyg. okres leczenia) <i>INLIGHT 2</i> (12 oraz 26 tyg. okres leczenia)	201
Tabela 115. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND z FOR w leczeniu pacjentów z POChP; <i>INHANCE</i> (2 tyg. okres leczenia, IND 150 oraz IND 300 vs FOR), <i>INVOLVE</i> (52 tyg. okres leczenia, IND 300 vs FOR)	203
Tabela 116. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego IND 150 z SAL w leczeniu pacjentów z POChP; <i>INSIST</i> (12 tyg. okres leczenia) oraz <i>INLIGHT 2</i> (26 tyg. okres leczenia)	206
Tabela 117. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza <i>PubMed</i>)	239

Tabela 118. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i>.....	240
Tabela 119. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza <i>Embase</i> (<i>embase.com</i>)	241
Tabela 120. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza <i>CRD</i>	242
Tabela 121. Opis skal i wskaźników wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej.....	243
Tabela 122. Parametry spirometryczne wykorzystane w analizie skuteczności klinicznej [5].	244
Tabela 123. Kategorie siły dowodów wykorzystanych przy tworzeniu rekomendacji GOLD 2010 wraz z definicjami [6]	244
Tabela 124. Opis skali <i>Jadad</i>.....	247
Tabela 125. Ocena wiarygodności badania <i>INSIST</i>	247
Tabela 126. Ocena wiarygodności badania <i>INLIGHT 2</i>.....	248
Tabela 127. Ocena wiarygodności badania <i>INHANCE</i> (<i>Barnes 2010, Donohue 2010</i>)	248
Tabela 128. Ocena wiarygodności badania <i>INVOLVE</i>	249
Tabela 129. Charakterystyka badania <i>INHANCE</i>	250
Tabela 130. Charakterystyka badania <i>INVOLVE</i>.....	252
Tabela 131. Charakterystyka badania <i>INSIST</i>.....	255
Tabela 132. Charakterystyka badania <i>INLIGHT 2</i>	257

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): etap I wyszukiwania (04/05.05.2011)	245
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): etap II wyszukiwania (aktualizacja: 01.01.2011 - 2/3.09.2013)	246