



Analiza efektywności klinicznej dla produktu
leczniczego Incruse[®] (umeklidynium 55 μ g)
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym
oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby
u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Service Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	8
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	9
3. STRESZCZENIE	12
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
4.1. Cel i metodyka.....	19
4.2. Metodyka.....	19
4.3. Populacja.....	19
4.3.1. Wnioskowane wskazanie.....	19
4.3.2. POChP – definicja choroby.....	20
4.3.3. Etiologia i patogeneza oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP.....	20
4.3.4. Rozpoznanie POChP.....	21
4.3.5. Obraz kliniczny POChP.....	22
4.3.6. Ocena stopnia zaawansowania POChP.....	25
4.3.7. Epidemiologia	26
4.3.8. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP	29
4.3.9. Leczenie POChP	30
4.4. Interwencja oceniana.....	37
4.4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	37
4.4.2. Wskazania do stosowania.....	38
4.4.3. Mechanizm działania.....	38
4.4.4. Dawkowanie i sposób podawania	38
4.4.5. Przeciwwskazania oraz przedawkowanie	39
4.4.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	39
4.4.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	40
4.4.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	41
4.5. Interwencje opcjonalne.....	41
4.5.1. Wybór interwencji opcjonalnych.....	41
4.5.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej	42
4.5.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	46
4.5.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej	47
4.5.5. Wybór komparatora.....	48
4.5.6. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów).....	49
4.5.7. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatora)	50
4.6. Wyniki zdrowotne.....	55
4.6.1. Wyniki zdrowotne.....	56
4.6.2. Wyniki zdrowotne – wybrane punkty końcowe i okres obserwacji	57
4.7. Typ badania.....	59

5. METODYKA	60
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	60
5.2. Pytanie kliniczne	62
5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	62
5.4. Metody identyfikacji badań	65
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	65
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	66
5.4.3. Wyszukiwanie i selekcja badań -analiza pośrednia	67
5.4.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	68
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	69
5.6. Ocena jakości danych	69
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	69
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	71
5.7. Analiza ilościowa	71
5.7.1. Parametry efektywności klinicznej	71
5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	72
5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	73
5.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (<i>time-to-event</i>)	73
5.8. Metaanaliza statystyczna	73
5.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	73
5.8.2. Analiza heterogeniczności	74
5.8.3. Wybór modelu oceny efektu	75
5.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	75
5.9. Porównania pośrednie	76
6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEATYCZNE	78
7. POŚREDNIA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEKLIDYNIOWEGO BROMKU W PORÓWNANIU Z TIOTROPIUM PODCZAS 24 TYGODNI LECZENIA	79
7.1. Efektywność kliniczna umeklidyniowego bromku (UMEC) w porównaniu z UMEC/VI podczas 24 tygodni leczenia	80
7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	80
7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	82
7.1.3. Charakterystyka interwencji	84
7.1.4. Skuteczność kliniczna	84
7.1.5. Bezpieczeństwo	95
7.2. Efektywność kliniczna tiotropium w porównaniu z umeklidyniowym bromkiem /wilanterolem podczas 24 tygodni leczenia	104
7.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	104
7.2.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	106
7.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	107
7.2.4. Charakterystyka interwencji	110

7.2.5.	Opis heterogeniczności klinicznej	111
7.2.6.	Skuteczność kliniczna	111
7.2.7.	Bezpieczeństwo	138
7.3.	Wyniki pośredniej analizy porównawczej umeklidyniowego bromku z tiotropium.....	156
7.3.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej	156
8.	POŚREDNIA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEKLIDYNIOWEGO BROMKU Z BROMKIEM GLIKOPIRONIUM PODCZAS 24-26 TYGODNI LECZENIA.....	174
8.1.	Efektywność kliniczna umeklidyniowego bromku w porównaniu z placebo podczas 24 tyg. leczenia	174
8.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	175
8.1.2.	Charakterystyka interwencji.....	177
8.1.3.	Skuteczność kliniczna	177
8.1.4.	Bezpieczeństwo	189
8.2.	Efektywność kliniczna bromku glikopironium w porównaniu z placebo podczas 26 tygodni leczenia	198
8.2.1.	Wyniki wyszukiwania	198
8.2.2.	Opis heterogeniczności metodologicznej	200
8.2.3.	Charakterystyka populacji	201
8.2.4.	Charakterystyka interwencji.....	207
8.2.5.	Opis heterogeniczności klinicznej	208
8.2.6.	Skuteczność kliniczna	209
8.2.7.	Bezpieczeństwo	227
8.3.	Wyniki pośredniej analizy porównawczej umeklidyniowego bromku (Incruse®) z bromkiem glikopironium	243
8.3.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej	243
8.3.2.	Opis heterogeniczności klinicznej	244
8.3.3.	Skuteczność kliniczna	245
8.3.4.	Bezpieczeństwo	250
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	256
9.1.	Cel analizy	256
9.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa.....	256
9.6.1.	Wyniki badań nieopublikowanych UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg	264
9.6.2.	Wyniki badań nieopublikowanych UMEC 62,5 µg vs GLY.....	268
9.6.3.	Bezpieczeństwo UMEC 62,5 µg vs PL podczas 12 tyg. leczenia	271
9.6.4.	Ocena toksyczności dawki UMEC 62,5 µg vs 125µg.....	282
10.	DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEC STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z FLU+SAL	285
10.1.	Charakterystyka pacjentów	286
10.2.	Charakterystyka interwencji.....	288
10.3.	Skuteczność kliniczna	288

10.3.1. Wartość FEV ₁ <i>trough</i>	289
10.3.2. Zmiana w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej	290
10.3.3. Stosowanie terapii ratunkowej	292
10.4. Bezpieczeństwo	293
10.4.1. Utrata pacjentów z badania ogółem.....	294
10.4.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.....	296
10.4.3. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia	297
10.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	298
10.4.5. Zdarzenia niepożądane	300
11. OGRANICZENIA	302
11.1. Ograniczenia wyników	303
12. Dyskusja	304
12.1. Wyszukiwanie.....	304
12.2. Wybór komparatora	306
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	307
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	308
13. ZAŁĄCZNIKI	310
13.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła	310
13.2. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła	311
13.3. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach.....	312
13.4. Strategia wyszukiwania badań dla UMEC	320
13.5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla TIO (analiza pośrednia)	323
13.6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla GLY (analiza pośrednia)	325
13.7. Diagram wyszukiwania publikacji	329
13.8. Opis arkusza Jadad	330
13.8.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	331
13.9. Formularze ekstrakcji danych	338
13.9.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	338
13.9.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	339
13.9.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	340
13.9.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	341
13.9.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	342
13.9.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	343
14. PIŚMIENNICTWO	345

14.1.	Analiza problemu decyzyjnego oraz metodyka	345
14.2.	Badania włączone do analizy głównej	348
14.3.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	349
14.4.	Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej UMEC+FLU+SAL	351
14.5.	Badania wyłączone	351
14.6.	Ograniczenia i dyskusja	356
15.	SPIS TABEL	357
16.	SPIS WYKRESÓW	368

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Analiza problemu decyzyjnego• Opracowanie strategii wyszukiwania• Przeszukiwanie baz danych• Selekcja badań do analizy• Metodyka• Analiza wyników
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Analiza problemu decyzyjnego• Opracowanie strategii wyszukiwania• Przeszukiwanie baz danych• Selekcja badań do analizy
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: listopad 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
AUC	pole pod krzywą (<i>area under the curve</i>)
bd	brak danych
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
COAD	<i>Chronic Obstructive Airway Disease</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	<i>The European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (<i>forced vital capacity</i>)
FEV₁/FVC	stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej
GLOW	<i>Glycopyrronium bromide in COPD airways clinical study</i>
GLY	bromek glikopironiowy
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>

GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group</i>
HR	hazard względny (<i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
GKS	glikokortykosteroid podawany w postaci wziewnej (<i>inhaled corticosteroid</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LABA	długodziałający agonista receptorów β_2 (<i>long-acting β_2-agonists</i>)
LAMA	długodziałający antagonist muskarynowy (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
ms	milisekunda (10^{-3} s)
N	liczebność grupy
n	liczba przypadków
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	<i>number needed to harm</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
np.	na przykład
ns	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania

POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
p	znamiennosc statystyczna (<i>p-value</i>)
pkt.	punkt
PL	placebo
pts.	pacjenci (<i>patients</i>)
r.	rok
RB	korzyści względne (<i>relative benefit</i>)
RCT	randomizowane badania kliniczne (<i>randomized clinical trials</i>)
RR	współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
r. ż.	rok życia
QUOROM	diagram wyszukiwania publikacji
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SGRQ	skala jakości życia wg kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (<i>Saint George's Hospital Respiratory Questionnaire</i>)
TDI	chwilowy wskaźnik duszności (<i>Transition Dyspnea Index</i>)
TIO	tiotropium
UMEC/VI	umeklidynium/wilanterol
UMEC	umeklidynium
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
µg	mikrogram (10^{-6} gram)
WMD	różnica średnich zmian
wg	według
vs	<i>versus</i>

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej umeklidynium (UMEC) stosowanego w dawce odmierzonej 62,5µg (co odpowiada 55µg dawki dostarczonej) z tiotropium (TIO) oraz bromkiem glikopironium (GLY) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Service Sp. z o.o.*

Zakres analizy (PICOS)

Populacja (P):

Populacja jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku. Produkt leczniczy *Incruse®* jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów, u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Interwencja (I):

Umeklidynium stosowany w dawce odmierzonej wynoszącej 62,5µg, co odpowiada 55µg dawki dostarczonej. Zalecaną dawką jest jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę.

Komparator (C):

- Tiotropium (TIO) stosowane w dawce 18µg, raz na dobę;
- Bromek glikopironium (GLY), stosowany w dawce 50µg, raz na dobę;

Analizowane punkty końcowe (O):

W ramach pośrednich analiz efektywności klinicznej analizowano następujące punkty końcowe:

- Wartość FEV₁ trough;
- Wartość FEV₁ peak;
- Pole pod krzywą AUC_{0-6h} (FEV₁);
- Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia;
- Wzrost FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L;
- Natężona pojemność życiowa FVC trough;
- Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI;
- Odpowiedź na leczenie wg TDI;
- Ocena duszności wg SOBDA;
- Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA;
- Zaostrzenia POChP;
- Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP;
- Stosowanie terapii ratunkowej;
- Jakość życia wg SGRQ;
- Poprawa jakości życia wg SGRQ;

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów, z powodu wycofania zgody);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane ogółem.

Typ badania (S):

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną umeklidyniowego bromku z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu (TIO oraz GLY), zostanie rozważona możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej UMEC vs TIO oraz UMEC vs GLY przez wspólną grupę referencyjną.

Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 3.0.128*.

W przypadku porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną wykorzystano zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, CADTH March 2009.

Należy zaznaczyć, iż w przypadku porównań pośrednich analizowane grupy pacjentów nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Pośrednia analiza efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku (UMEC) w porównaniu z tiotropium (TIO) wśród dorosłych pacjentów z POChP podczas 24 tygodni leczenia

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną umeklidynium (UMEC) stosowanego w dawce odmierzonej 62,5µg (co odpowiada 55µg dawki dostarczanej) z tiotropium w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Odnaleziono jedno badanie kliniczne (*Donohue 2013*), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną umeklidynium w dawce 62,5µg z UMEC/VI w dawce 62,5/25µg, wilanterolem w dawce 25µg oraz placebo, u dorosłych pacjentów z POChP podczas 24 tygodni leczenia. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie

problemu decyzyjnego, żadna z analizowanych w badaniu *Donohue 2013* opcji terapeutycznych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla umeclidyniowego bromku.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania publikacji dla interwencji opcjonalnej (TIO), stanowiącej odpowiedni komparator dla umeclidyniowego bromku. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono opublikowane badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej umeclidyniowego bromku (UMEC) z tiotropium (TIO) przez wspólną grupę referencyjną taką jak:

- bromek umeclidyniowy stosowany w skojarzeniu z wilanterolem (UMEC/VI 62,5/25µg) podczas 24 tygodni terapii, analogicznie jak w badaniu *Donohue 2013* (3 badania RCT);
- placebo (PL) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia, analogicznie jak w badaniu *Donohue 2013* (≥ 7 badań RCT).

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (UMEC 62,5µg vs TIO 18µg), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem metodologicznym, wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Mając na uwadze dysproporcję w liczbie badań klinicznych wchodzących do poszczególnych ramion terapeutycznych, umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej (UMEC vs TIO) oraz prawdopodobieństwo wynikającej z tego faktu heterogeniczności, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC vs TIO przez wspólną grupę referencyjną taką jak UMEC/VI (1 badanie RCT vs 3 badania RCT).

Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (POChP), pośrednią analizę efektywności klinicznej ocenianych interwencji (UMEC vs TIO) przeprowadzono dla możliwie najdłuższego horyzontu czasowego, wynoszącego 24 tygodnie.

Wyniki efektywności klinicznej (UMEC vs TIO)

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących parametrów spirometrycznych takich jak: wartość FEV_1 *trough*, FEV_1 *peak*, pole pod krzywą $AUC_{(0-6h)} FEV_1$, wzrostu FEV_1 o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2L$ w ciągu 0-6h oraz natężonej pojemności życiowej (FVC), mierzonej podczas najniższego stężenia leku (*trough*).

Wśród pacjentów leczonych umeclidynium w dawce 62,5µg odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania wzrostu parametru FEV_1 , mierzonego podczas najniższego stężenia leku (*trough*) o $\geq 0,1L$. Obliczony iloraz szans wynosi 1,64 (95%CI: 1,28; 2,10) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs TIO) nie obserwowano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic dotyczących kontroli objawów choroby takich jak nasilenie duszności, ocenianych według wskaźnika TDI [OR= 0,83 (95%CI:0,55; 1,24)] oraz kwestionariusza SOBDA [OR= 0,99 (95%CI:0,64; 1,52)]. Należy zaznaczyć, iż uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych umeclidyniowym bromkiem.

Porównywane opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem częstości występowania zaostrzeń choroby, jak również prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego zaostrzenia obserwowanego podczas 24 tygodni leczenia.

W obu ocenianych grupach pacjentów częstość stosowania terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia była porównywalna [WMD= 0,07 (95%CI: 0,71; 1,40)].

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie, jak również klinicznie różnic w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej w skali SGRQ podczas 24 tygodni terapii [OR= 1,00 (95%CI:0,55; 1,24)]

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (UMEC vs TIO) jest zbliżony pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowanych interwencji takich jak:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów oraz utrata pacjentów z powodu wycofania zgody;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane.

Pośrednia analiza efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku (UMEC) z bromkiem glikopironium (GLY) wśród dorosłych pacjentów z POChP podczas 24-26 tygodni leczenia

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce odmierzonej 62,5µg (co odpowiada 55µg dawki dostarczanej), z bromkiem glikopironium w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Odnaleziono jedno badanie kliniczne (*Donohue 2013*), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg z UMEC/VI w dawce 62,5/25µg, wilanterolem w dawce 25µg oraz placebo, u dorosłych pacjentów z POChP podczas 24 tygodni leczenia. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego dla umeklidyniowego bromku, żadna z analizowanych w badaniu *Donohue 2013* opcji terapeutycznych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla umeklidyniowego bromku (UMEC).

W związku z powyższym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla interwencji opcjonalnej (GLY), stanowiącej odpowiedni komparator dla umeklidyniowego bromku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono opublikowane badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku (UMEC) z bromkiem glikopirinium (GLY) przez wspólną grupę referencyjną taką jak placebo (*GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE*).

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (UMEC 62,5µg vs GLY 50µg), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem metodologicznym, wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (POChP), pośrednią analizę efektywności klinicznej ocenianych interwencji (UMEC vs TIO) przeprowadzono dla możliwie najdłuższego horyzontu czasowego, wynoszącego w zależności od badania od 24 do 26 tygodni.

Wyniki efektywności klinicznej (UMEC vs GLY)

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs GLY) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących parametrów spirometrycznych takich jak: wartość FEV_1 *trough* [WMD= -0,01 (95%CI: -0,05; 0,03)] oraz natężona pojemność życiowa (FVC), mierzona podczas najniższego stężenia leku (*trough*) [WMD= -0,04 (95%CI: -0,12; 0,04)].

Pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów (UMEC vs GLY) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia istotnej klinicznie poprawy w zakresie nasilenia duszności wg TDI, częstości występowania zaostrzeń POChP, czasie do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, jak również w częstości stosowania terapii ratunkowej.

Leczenie umeklidyniowym bromkiem związane jest z wyższą niż w grupie kontrolnej, stosującej GLY poprawą jakości życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ. Należy jednak podkreślić, iż uzyskane dla niniejszego punktu

końcowego wyniku nie wykazują istotności klinicznej oraz statystycznej.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (UMEC vs GLY) jest zbliżony pod względem następujących punktów końcowych: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem jest zbliżona.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że umeklidynium podawany za pomocą inhalatora DPI Ellipta® w dawce 62,5 (dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana) raz na dobę (produkt leczniczy Incruse®) jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Incruse® do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/10$ osób) należą: zapalenie nosogardła, zapalenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy.

Dodatkowo, na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) została zawarta informacja, w której stwierdza się, że w praktyce klinicznej należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność monitorowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym.

W ramach procedury rejestracyjnej dla wnioskowanego produktu leczniczego opracowano tzw. plan zarządzania ryzykiem (RMP – *risk management plan*), którego przestrzeganie ma zapewniać maksymalnie bezpieczne stosowanie leku Incruse® [14]. Zgodnie z upublicznonym podsumowaniem RMP dla produktu leczniczego Incruse® [14] nie zidentyfikowano obszarów ryzyka związanych ze stosowaniem leku Incruse®.

Na przeszukiwanych stronach FDA oraz URPL nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Incruse®.

W oparciu o wyniki nieopublikowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących UMEC w dawce 62,5µg vs TIO 18µg oraz GLY 50µg podczas 12, jak również 24 tygodni leczenia należy wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych jest niska. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni terapii należały: zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz kaszel.

Przeprowadzona analiza statystyczna (UMEC 62,5µg vs PL) dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w oparciu o badania *Maltais 2014A*, *Maltais 2014B* oraz *Trivedi 2014* nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie: utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych poddanych analizie (zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel, ból pleców, zapalenie zatok oraz infekcje górnych dróg oddechowych).

Ocena bezpieczeństwa stosowania UMEC w zależności od dawki (62,5µg vs 125µg) w oparciu o powyższe badania kliniczne (*Maltais 2014A*, *Maltais 2014B* oraz *Trivedi 2014*) wykazała, iż wśród pacjentów leczonych niższą dawką umeklidyniowego bromku obserwowano niższą niż w przypadku wyższej dawki UMEC, wynoszącej 125 µg częstość utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Randomizowane badanie kliniczne (*Donohue 2014*) porównujące umeklidynium w wyższej dawce niż dawka zarejestrowana (125µg) z placebo w długim (52 tyg.) okresie obserwacji dowodzi, iż UMEC 125 µg podawany raz na dobę za pomocą inhalatora DPI Ellipta® wykazuje podobny profil bezpieczeństwa do placebo. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy grupami w ocenie: zgonów, utraty pacjentów z badania ogółem, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto uzyskano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty z powodu braku skuteczności wynosi 0,15 (95% CI: 0,04; 0,56). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas długoterminowej terapii UMEC 125µg były: bóle głowy (UMEC: 11%, PL: 8%) oraz zapalenie nosogardzieli (UMEC: 9%, PL: 5%). W badaniu *Donohue 2014* nie odnotowano istotnych klinicznie zmian względem wartości wyjściowych w wynikach badań laboratoryjnych, uwzględniając poziom glukozy, zarówno w grupie leczonej UMEC, jak i w grupie otrzymującej PL. Nie odnotowano ponadto wpływu leczenia na ocenę parametrów życiowych (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstość akcji serca).

Powyższe dane pozwalają wnioskować, iż leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc preparatem Incruse® jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej UMEC+FLU+SAL

Celem niniejszego porównania jest wykazanie dodatkowej efektywności klinicznej umeklidynium w dawce 62,5µg (UMEC) stosowanego w terapii skojarzonej z flutikazonem i salmeterolem (FLU+SAL), w porównaniu z placebo stosowanym włącznie z flutikazonem i salmeterolem (PL+FLU+SAL) w populacji dorosłych pacjentów z POChP. Niniejsze próby kliniczne nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na komparator oraz status publikacji (badania nieopublikowane), w związku z powyższym nie zostały włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu. Stanowią jedynie uzupełnienie danych dotyczących efektywności klinicznej UMEC w populacji dorosłych pacjentów z POChP.

W oparciu o uzyskane wyniki należy wnioskować, iż zastosowanie leczenia umeklidynium w skojarzeniu z flutikazonem oraz salmeterolem (UMEC+FLU+SAL) istotnie statystycznie poprawia natężoną objętość wydechową (FEV₁ *trough*), w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem bez UMEC (PL+FLU+SAL). Zastosowanie terapii UMEC+FLU+SAL istotnie statystycznie zwiększa liczbę dni bez stosowania terapii ratunkowej, tym samym redukując ilość stosowanego leczenia doraźnego w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano leczenie schematem bez umeklidynium. Wśród pacjentów stosujących UMEC+FLU+SAL obserwowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną (PL+FLU+SAL) częstość utraty pacjentów z badania ogółem, utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności terapii. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie. Obliczony dla niniejszego punktu końcowego parametr NNT wynosi 20 (95% CI: 10; 167). Zastosowanie leczenia z umeklidynium istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi bez UMEC. Obliczony dla niniejszego punktu końcowego parametr NNT wynosi 32 (95% CI: 17; 200). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących UMEC+FLU+SAL jest niższa w porównaniu z pacjentami leczonymi PL+FLU+SAL.

Leczenie umeklidynium w dawce 62,5 µg, stosowanym w schemacie z FLU+SAL jest skuteczne oraz bezpieczne w populacji dorosłych pacjentów z POChP.

WNIOSKI

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, iż umeklidynium (Incruse®), stosowany w dawce odmierzonej 62,5 µg (co odpowiada 55 µg dawki dostarczanej), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), wykazuje porównywalną do tiotropium oraz bromku glikopironium skuteczność w zakresie ocenianych parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby, częstości występowania zaostrzeń choroby, czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, jak również jakości życia pacjentów podczas 24-26 tygodni terapii.

Porównywane opcje terapeutyczne wykazują, zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa podczas 24-26 tygodniowego leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, kaszel, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych. Należy podkreślić, iż częstość występowania powyższych działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych UMEC była niska. W oparciu o wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa należy wnioskować, iż preparat Incruse® stosowany w dawce 62,5 µg wśród dorosłych pacjentów z POChP jest bezpieczny oraz bardzo dobrze tolerowany zarówno podczas 12, jak również 24 tygodni leczenia.

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

4.1. Cel i metodyka

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Incruse® (substancja czynna: umeklidynium, UMEC, proszek do inhalacji) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (tj. we wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Incruse®) [4].

4.2. Metodyka

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO (S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

4.3. Populacja

4.3.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium, UMEC) lek ten miałby być finansowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj.:

- podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Populacja docelowa analizy klinicznej będzie odpowiadać populacji wnioskowanej, tym samym będzie zgodna z wyżej przytoczonymi zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Incruse® [4].

4.3.2. POChP – definicja choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP (łac. *morbus obturativus pulmonum chronicus*; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na szkodliwe pyły lub gazy [5].

Według definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [7].

POChP jest chorobą powszechną, która w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [8].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 *Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc* [6], [7].

4.3.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych [5]. Niemniej nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [7].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Tabela 1.
Czynniki ryzyka wystąpienia POChP [5], [7]

Czynnik ryzyka	Opis
Palenie tytoniu (aktywne i bierne)	<ul style="list-style-type: none">Najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania na POChP. Odpowiedzialne za około 80-90% przypadków zachorowańZachorowalność i umieralność związana z POChP wśród palaczy fajki i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalącychBierne wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko zachorowaniaPOChP rozwija się tylko u około 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego* i narażenie zawodowe	Środowiskowe czynniki ryzyka, mające mniejsze znaczenie w wystąpieniu POChP to: <ul style="list-style-type: none">intensywne narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące)

Czynnik ryzyka	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w wyniku np. spalania drewna, odchodów zwierzęcych czy węgla.
Czynniki genetyczne	Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.
Inne czynniki osobnicze	Nieswoista nadreaktywność oskrzeli/astma, mała masa urodzeniowa, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne.

*Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP nie jest jasna, jednak w porównaniu z paleniem tytoniu ma przypuszczalnie niewielkie znaczenie [5].

Wymienione powyżej czynniki ryzyka wystąpienia POChP przyczyniają się do:

- przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych, z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T (CD8+), a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby) i eozynofiliów (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby);
- proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru α 1-antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastazy włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej);
- stresu oksydacyjnego [5], [7].
- Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji:
- nadprodukcja śluzu oraz upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- rozdęcie płuc;
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego [5].

4.3.4. Rozpoznanie POChP

Postępowanie diagnostyczne

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osób powyżej 40 roku życia, które palą papierosy lub były narażone na inne czynniki ryzyka oraz u których występują następujące objawy:

- zadyszka;
- duszność;
- kaszel (często z wykrztuszaniem plwocin) [5], [8].

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętnicznej, posiew plwocin w sytuacjach jego ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru α 1-antytrypsyny) oraz

innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [5], [7], [8].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne (jest ono niezbędne do rozpoznania POChP). Badanie to umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [5], [7], [8].

Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótko działającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV₁/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity*):

- poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTChP z 2014 roku) [7];
- <70% (zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi GOLD z 2015 roku) [9].

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje różnicowanie z:

- astmą (najczęściej) - różnicowanie może być szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy przebiegających ze stałą obturacją oskrzeli lub bardzo małą odwracalnością po leku rozszerzającym oskrzela oraz u chorych u których na astmę nakładają się objawy POChP;
- innymi chorobami, np. zastoinowa niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica płuc, rak płuc, zarostowe zapalenie oskrzeli, mukowiscydoza;
- innymi przyczynami przewlekłego kaszlu [5], [7], [8].

4.3.5. Obraz kliniczny POChP

Większość chorych podaje w wywiadzie wieloletnie palenie tytoniu. U osób nigdy niepalących POChP stanowi 10-20% przypadków, częściej są to kobiety.

Do objawów podmiotowych, które są nieswoiste oraz zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień należą:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkasztuszanie plwociny, największe po przebudzeniu („poranna toaleta” drzewa oskrzelowego), często utrzymujące się przez cały dzień;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa [5].

Najczęściej występującymi objawami POChP są duszności oraz obniżenie tolerancji wysiłku [8]. Ocenę nasilenia objawów można przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej skali duszności

opracowanej przez *Medical Research Council* (mMRC) lub testu wpływu POChP na życie chorego *COPD assessment test* (CAT).

Tabela 2.
Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. British Medical Research Council) [5], [7],[8]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego.
Stopień 1	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
Stopień 2	Z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymywać dla nabrania tchu.
Stopień 3	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.
Stopień 4	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [7]. Umożliwia ocenę nie tylko nasilenia duszności, ale również nasilenia kaszlu, odksztuszania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [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 [7]. W tabeli poniżej przedstawiono test CAT.

Tabela 3.
Test oceny POChP CAT [7]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
Suma punktów			
Wynik			

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub rozedmy. We wczesnym okresie POChP można nie

stwierdzić żadnych nieprawidłowości, zwłaszcza w okresie spokojnego oddychania. W zaawansowanej chorobie stwierdza się:

- 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 i furczenia [5].

W ciężkiej POChP można stwierdzić używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasnurowane usta”, a w części przypadków także sinicę centralną. W przypadku rozwiniętego serca płucnego występują objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej. Często, w szczególności w przypadkach z przewagą rozedmy, stwierdza się utratę masy ciała, co ma niekorzystne znaczenie rokownicze [5].

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako ostry incydent, charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia [7].

Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) lub w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej [7]. Zestawienie kryteriów ciężkości zaostrzeń POChP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Podział zaostrzeń POChP [7]

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Kryteria Anthonisena	Obecne wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększona duszność • zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny • zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny 	Spełnione są dwa spośród trzech kryteriów typu 1	Spełnione tylko jedno kryterium typu 1, ale dodatkowo obecny jest przynajmniej jeden z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • infekcja górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach • nasilenie świstów lub kaszlu • gorączka bez znanej przyczyny lub • zwiększenie częstości oddechów bądź akcji serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego
Wg zastosowanej interwencji lekarskiej	Łagodne zaostrzenie	Umiarkowane zaostrzenie	Ciężkie zaostrzenie
	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczność zmiany dotychczasowego leczenia (głównie zwiększenia dawek krótko działających leków rozszerzających oskrzela) • Brak konieczności zastosowania GKS systemowych lub antybiotyków, bądź hospitalizacji 	Leczenie w warunkach ambulatoryjnych za pomocą GKS systemowych i/lub antybiotyków	Konieczność hospitalizacji

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń można ocenić w dwojaki sposób: na podstawie spirometrycznej

kategorii obturacji według *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2015) oraz na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W tabeli poniżej przedstawiono oba sposoby oceny ryzyka zaostrzeń.

Tabela 5.
Ocena ryzyka zaostrzeń [8]

Spirometryczna kategoria obturacji	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
GOLD 1	Małe	0
GOLD 2		1
GOLD 3	Duże	≥2
GOLD 4		

W przypadku niektórych chorych ocena ryzyka zaostrzeń obiema metodami nie będzie się pokrywać (np. kategoria GOLD 2 i przebyte 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku). W takich przypadkach wykorzystywana jest metoda wskazująca na duże ryzyko [8].

4.3.6. Ocena stopnia zaawansowania POChP

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 krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400µg salbutamolu) [7].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni nasilenia (zaawansowania) obturacji oskrzeli w POChP, przyjmowaną w wytycznych PTChP 2014, zgodną z zaleceniami GOLD 2015 [7], [9].

Tabela 6.
Stopnie obturacji [9]

Stopień obturacji oskrzeli	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 przeszłości (do czasu wydania wytycznych GOLD 2011) nasilenie obturacji łączono bezpośrednio ze stopniem zaawansowania choroby (od postaci łagodnej do bardzo ciężkiej POChP). Obecna klasyfikacja stopni zaawansowania POChP, proponowana przez GOLD (od 2011 roku), uwzględnia – poza nasileniem obturacji – również nasilenie duszności i innych objawów choroby w teście *COPD Assessment Test* (CAT) lub w zmodyfikowanej skali duszności wg *British Medical Research Council* (mMRC) oraz ocenę ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Wyróżniono 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D) – kryteria opisano w tabeli poniżej [9].

Tabela 7.
Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2015) [9]

Ryzyko Stopień obturacji oskrzeli 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 lub ≥ 1 hospitalizacja z powodu zaostrzenia • 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 lub ≥ 1 hospitalizacja z powodu zaostrzenia • 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 brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia • 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 brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia • oraz mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10 	1	
	1			0	
		mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
Objawy (mMRC lub CAT)					

Stosowanie opisanych wyżej kategorii zaawansowania POChP zalecane jest również przez PTChP [7]. Kategoria POChP ustalona na podstawie powyższej klasyfikacji w stabilnym okresie choroby nie powinna być zmieniana, także w przypadku uzyskania poprawy pod wpływem uzyskania leczenia [7].

4.3.7. Epidemiologia

Zapadalność

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. 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 [16].

Rozpowszechnienie

Europejskie wskaźniki chorobowości, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. 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 [16].

W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (*Niżankowska-Mogilnicka 2007*) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40

roku życia: 22,1%, a POChP w stadium \geq II według GOLD – 10,9% [18]. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku \geq 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby) [18].

W opinii PTChP nie przeprowadzono dotychczas badań epidemiologicznych, które pozwoliłyby na ocenę chorobowości POChP w Polsce, przeprowadzono jedynie badania cząstkowe w różnych regionach kraju.

W tabeli poniżej zamieszczono przegląd zidentyfikowanych w piśmiennictwie wskaźników chorobowości POChP w polskiej populacji wraz z podaniem źródła danych oraz komentarzem.

Tabela 8.
Chorobowość na POChP w Polsce

Źródło	Liczebność populacji badanej	Rozpowszechnienie		Charakterystyka ogólna populacji
		populacja >18 r.ż.	populacja >40 r.ż.	
Siatkowska 2010 [17]	1 026 dorosłych (535 kobiet, 491 mężczyzn), odsetek osób palących: 33,4%	6,04%	8,1%	Osoby zarejestrowane w poradni podstawowej opieki zdrowotnej Górniczego Zespołu Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” - Przychodni „Miechowice” w dzielnicy Bytomia
Bednarek 2008 [21], Maciejewski 2008 [23]	1 960 odsetek osób palących: 23,3 % kobiet i 39,4% mężczyzn	-	9,34% (kobiety 7,1%, mężczyźni 12,8%)	Osoby zarejestrowane w NZOZ Medicar Sierpc (2 250 mieszkańców Sierpca i sąsiadującej wsi)
Buist 2007 [24], Niżankowska-Mogilnicka 2007 [18]	526 (260 kobiet, 266 mężczyzn) odsetek osób palących: 29,1%	-	22,1% (kobiety 16,6%, mężczyźni 27,7%)	Mieszkańcy Krakowa
Zieliński 2005 [22]	91 859 (odsetek kobiet 42,1%); odsetek osób palących: 63%	19,92%	-	Osoby dorosłe z całej Polski
Pływaczewski 2003 [19]	676 (w wieku 41-72 lat)	-	10,7%	Mieszkańcy Warszawy
Niepsuj 2002 [20]	320 kobiet, 239 mężczyzn; odsetek osób palących: 23% kobiet, 40% mężczyzn	10,20%	-	Mieszkańcy Zabrze w wieku 19-69 lat

Rozbieżności oszacowań uzyskanych w powyższych badaniach mogą wynikać zarówno z rzeczywistych różnic w chorobowości w poszczególnych regionach Polski, jak i z metodologicznych różnic pomiędzy badaniami.

Standardy leczenia POChP w Polsce są precyzowane przez ekspertów PTChP i uwzględniają polską specyfikę oraz dostępność do różnych form leczenia. Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa

Chorób Płuc dotyczącymi rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [7] w wyborze leczenia farmakologicznego należy uwzględnić dwa kryteria: aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP (stopień obturacji oskrzeli) oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. Wymienione kryteria pozwalają podzielić chorych na cztery kategorie POChP: A, B, C, D. Począwszy od kategorii B leczenie objawowe powinno być regularne, a skojarzenie LAMA + LABA stanowi terapię drugiego wyboru. W oparciu o powyższe zalecenia przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii LAMA/LABA w leczeniu podtrzymującym jest właściwe u dorosłych pacjentów w następujących kategoriach zaawansowania POChP: B, C i D. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione polskie badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych stopni ciężkości choroby.

Tabela 9. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP

Źródło	Charakterystyka ogólna populacji	Liczebność populacji badanej	Klasyfikacja	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni/kategorii
Kupryś-Lipińska 2014 [25]	Ogólnopolska próba, zdiagnozowanych na POChP (53,68% to pacjenci ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, 46,32% to pacjenci poradni pulmonologicznych), byli lub obecni palacze, leczeni ambulatoryjnie, powyżej 35. roku życia	2 967 dorosłych (33,98 % kobiet), odsetek palaczy aktualnych 55,48%	GOLD 2013	A - 52,67%, B - 10,72%, C - 16,16%, D - 20,45%
Grzelewska-Rzymowska 2014 [26]	Ogólnopolska próba, zdiagnozowanych na POChP od przynajmniej dwóch lat, co najmniej 10 paczkolet, wiek badanych 50–81	315 dorosłych (31,4% kobiet) odsetek palaczy aktualnych 45,7%)	GOLD 2011	A - 19,04% B - 20,00% C - 7,62% D - 53,33%
Wesołowski 2014 [27]	Ogólnopolska próba zdiagnozowanych na POChP, dorośli powyżej 40. roku życia, do badań nie włączono pacjentów regularnie przyjmujących leczenie typu SAMA/LAMA	2 271 dorosłych (35,8% kobiet), odsetek palaczy 91,9%	GOLD 2011	A - 30,3% B - 17,7% C - 11,3% D - 40,7%
Bednarek 2008 [21]	Mieszkańcy Sierpca i okolic powyżej 40. roku życia	1 960 dorosłych, (1 196 kobiet i 764 mężczyzn), w tym 183 zdiagnozowanych na POChP	GOLD 2006	Spośród 183 chorych: I - 30,6% II - 51,4% III - 15,3% IV - 2,7%
Siatkowska 2010 [17]	Osoby zarejestrowane w poradni podstawowej opieki zdrowotnej Górniczego Zespołu Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” - Przychodni „Miechowice” w dzielnicy Bytomia	1 026 dorosłych (535 kobiet, 491 mężczyzn), odsetek osób palących: 33,4%	GOLD 2006	Spośród 62 chorych: I - 61,3% II - 35,5% III - 3,2% IV - 0%
Buist 2007 [24], Niżankowska-Mogilnicka 2007 [18]	Międzynarodowa populacja (m.in. mieszkańcy Krakowa i okolic)	526 (Kraków): 266 mężczyzn, 260 kobiet	GOLD 2006	Spośród 116 chorych: I - 50,7% II - 40,7% III-IV - 8,6%

Badania zawarte w powyższym zestawieniu wskazują, że łączna liczba pacjentów z kategoriami B, C i D (klasyfikacje GOLD 2013 i GOLD 2011) w populacji chorych na POChP (w wieku >40 lat) stanowi od 47,33% [25] do 80,95% [26].

Umieralność

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 000 mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany według wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Według danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu około 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [16].

Wskaźnik umieralności podawany dla Polski przez ERS, za danymi WHO z 2011 roku, wynosi 16,3/100 tysięcy [16], a wskaźnik podawany przez PTChP – 21/100 tysięcy, przy czym w ciągu ostatnich 30 lat notowano tendencję wzrostową [7]. Prognozuje się wzrost umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [5]. Podawane wskaźniki zgonów mogą być niedoszacowane, ponieważ w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [7].

4.3.8. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP

Rokowanie w POChP

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 $PaCO_2$ oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [10].

Naturalny przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, które może trwać kilkadziesiąt lat [8]. Jest chorobą postępującą, szczególnie w przypadkach, kiedy nie zostanie wyeliminowana ekspozycja na czynnik narażenia, uszkadzający płuca (przede wszystkim palenie tytoniu) [5].

Progresja POChP jest oceniana na podstawie szybkości rocznego ubytku FEV_1 , który u zdrowej osoby wynosi 20-30 ml (i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20 a 30 rokiem życia). Dynamika POChP może u poszczególnych chorych być zróżnicowana [5]. W większości przypadków chorych na POChP roczny ubytek FEV_1 wynosi powyżej 40 ml, a u niektórych może wynosić nawet <100 ml/rok [7].

Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV_1 zależy od takich czynników jak: nadprodukcja śluzu, częstość czy długość trwania zaostrzeń choroby. Zwykle po obniżeniu się FEV_1 do około 50-60%

wartości należytnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych [7].

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku); odbywa się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej; chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania;
- u chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca [7].

Następstwa POChP

W raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych wymieniono następujące następstwa POChP, na podstawie opinii polskich specjalistów:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej [11].

Ponadto, chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie powinni pracować w warunkach ekspozycji na pyłowe i gazowe zanieczyszczenia powietrza. Zdolność do pracy fizycznej oraz zajęć rekreacyjnych może być ograniczona przez duszność wysiłkową, niemniej jednak zaleca się ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne. Uprawianie sportu we wczesnych stadiach choroby jest możliwe i może przynieść korzystne efekty [5].

4.3.9. Leczenie POChP

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Zasady ogólne

Podstawowym celem leczenia POChP jest: spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz jej powikłań [7].

Rozwinięta postać POChP nie może zostać wyleczona i niezbędne jest zastosowanie przewlekłego leczenia do końca życia. Leczenie w POChP ustala się na podstawie klasyfikacji zaawansowania (ciężkości choroby) i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe:
 - **leczenie farmakologiczne;**
 - leczenie (domowe) tlenem;
 - wspomaganie wentylacji;
- leczenie operacyjne [5], [8].

Leczenie chorych na POChP łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV₁. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowolnieniu ulega postęp choroby [7].

Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia [5].

Terapia wziewna jest pierwszym wyborem w każdej grupie pacjentów (A, B, C, D). Lekami, które mają wpływ na kliniczne aspekty POChP są:

- **leki rozszerzające oskrzela,**
- glikokortykosteroidy wziewne (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy [7].

Wspierająco mogą być ponadto stosowane antyoksydanty i mukolityki [7].

Leki rozszerzające oskrzela

Do grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP zaliczane są:

- β_2 -mimetyki wziewne (z grupy β_2 -agonistów)
 - krótko działające (SABA) – fenoterol, salbutamol, lewabuterol, terbutalina;
 - długo działające (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol, arformoterol, tulobuterol;
- leki przeciwcholinergiczne wziewne (cholinolityczne)
 - krótko działające (SAMA) – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
 - **długo działające (LAMA)** – bromek tiotropium, bromek glikopironium, bromek aklidynium;
- pochodne metyloksantyny
 - aminofilina;
 - teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu;
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk krótkodziałający oraz lek przeciwcholinergiczny

- fenoterol/ipratropium;
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk długodziałający oraz glikokortykosteroid
 - formoterol/budezonid;
 - formoterol/mometazon;
 - salmeterol/flutikazon
 - furoinian flutikazonu/wilanterol [7], [9].

Leki cholinolityczne i z grupy 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 krótko działające mogą być również przyjmowane z nebulizatorów pneumatycznych. Dla powodzenia leczenia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela istotne jest opanowanie właściwej techniki inhalacji. Teofilina podawana jest drogą doustną (lek dostępny w postaci tabletek lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) [7].

Leki o odmiennych mechanizmach działania można łączyć, co umożliwi uzyskiwanie lepszego efektu klinicznego, a także unikanie działań niepożądanych, poprzez stosowanie niższych dawek leków, niż w monoterapii [7].

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 [10]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie GKS doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [7].

Wziewne GKS mogą być stosowane w skojarzeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [7].

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 [7].

4.3.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Najbardziej aktualnymi polskimi wytycznymi postępowania w POChP są zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2014 roku [7].

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 wydłużające 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* [7].

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 stopień zaawansowania choroby według czterech kategorii GOLD (A-D) [7].

Zalecenia PTChP z 2014 roku w zakresie 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 [7].

Zalecenia PTChP dla leków stosowanych w początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (kolejność alfabetyczna) [7].

Tabela 10.
Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [7]

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje – stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z kolumny 1 lub 2)
A	<ul style="list-style-type: none"> • SABA doraźnie lub • SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA lub • LAMA lub • SABA i SAMA 	Teofilina
B	<ul style="list-style-type: none"> • LABA lub • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA i LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA i/lub SAMA • Teofilina
C	<ul style="list-style-type: none"> • LABA + wGKS lub • LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> • LABA i LAMA lub • LAMA i PDE4-inh. lub • LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA i/lub SAMA • Teofilina

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje – stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z kolumny 1 lub 2)
D	<ul style="list-style-type: none"> LABA + wGKS <i>i/lub</i> LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LABA + wGKS i LAMA lub LABA + wGKS i PDE4-inh. lub LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> karbocysteina SABA <i>i/lub</i> SAMA Teofilina

*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności preferencji. SABA – fenoterol, salbutamol; LABA – formoterol, salmeterol, inadakaterol; SAMA – bromek ipratropium; LAMA – bromek tiotropium, bromek glikopirionium; wziewny GKS – budezonid, flutikazon, beklometazon; inhibitor fosfodiestrazy 4 – roflumilast.

Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w poszczególnych kategoriach diagnostycznych zestawiono w tabeli poniżej [7].

Tabela 11.
Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [7]

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
A	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (SABA lub SAMA). Można stosować kombinację leków krótko działających (SABA + SAMA) lub jeden z leków długo działających (LAMA lub LABA)
B	<ul style="list-style-type: none"> Począwszy od tej kategorii leczenie objawowe powinno być regularne. Długo działające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótko działające. Zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> cholinolityk długo działający (LAMA) 1 raz na dobę 1 dawka (glikopirionium, tiotropium) lub 2 razy na dobę jedna dawka (aklidynium) albo β2-agonistę długo działającego (LABA) 2 razy na dobę 1 dawka lub ultra długo działającego (uLABA) 1 raz na dobę 1 dawka. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można zastosować jednocześnie LAMA + LABA lub LABA. W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.
C	<ul style="list-style-type: none"> W tej kategorii choroby zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i zmniejszających częstość zaostrzeń skuteczniej od innych. Terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wziewny glikokortykosteroid z LABA. Jeżeli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru). U chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA. Alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długo działające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.
D	<ul style="list-style-type: none"> Leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest terapia skojarzona: LABA + wziewny glikokortykosteroid lub monoterapia LAMA. Są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych. Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych GKS oraz roflumilastu. Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie SABA, SAMA, teofiliny i mukolityków.

Zalecenia PTChP nie zawierają rekomendacji dotyczącej preferencji określonych substancji czynnych z grup LABA i wGKS, ani stosowania określonych produktów leczniczych.

4.3.9.2. Wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych

W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do zidentyfikowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP. Wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione chronologicznie (od najbardziej aktualnych).

Tabela 12.
Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne

Organizacja	Kraj (rok)	Rekomendowane interwencje
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [9]	Międzynarodowe (2015)	<p>Kategoria POChP – A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA (fenoterol – MDI, roztwór do nebulizatora, syrop; lewalbuterol – MDI, roztwór do nebulizatora; salbutamol (albuterol) – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora, syrop, tabletki, iniekcja; terbutalina – DPI, tabletki); ○ SAMA (bromek ipratropium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek oksytropim – MDI, roztwór do nebulizatora); • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indacaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol - przezskórnie); ○ LAMA (bromek aklidynium – DPI, bromek glicopirynium – DPI, tiotropium – DPI, SMI, umeclidynium - DPI); ○ SABA i SAMA; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki). <p>Kategoria POChP – B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA; ○ LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LAMA i LABA; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA, teofilina. <p>Kategoria POChP – C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS (beklometazon – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budesonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazon – MDI, DPI) + LABA; ○ LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA i LAMA; ○ LAMA i PDE 4-inh (roflumilast); ○ LABA i PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA; ○ teofilina. <p>Kategoria POChP – D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS + LABA i/lub LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS + LABA i LAMA; ○ wGKS + LABA i PDE 4-inh; ○ LAMA i LABA; ○ LAMA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA; ○ teofilina; ○ karbocysteina.
Institute for Clinical Systems	Stany Zjednoczone (2013)	Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV ₁ oraz stosunku FEV ₁ do FVC.

Organizacja	Kraj (rok)	Rekomendowane interwencje
Improvement (ICSI) [12]		<p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinium); należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazon; budesonid; flutikazon) w celu redukcji liczby zaostrzeń; doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.
Czech Pneumological and Phthysiological Society (CzPPS) [13]	Czechy (2013)	<p>Standardowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wziewne leki rozszerzające oskrzela <ul style="list-style-type: none"> SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol); SAMA (ipratropium); dwa razy dziennie: LAMA (bromek akolidinium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeclidynium), U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol); <p>Fenotypowe leczenie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> PDE 4-inh. (roflumilast); ICS (wziewne kortykosteroidy) + LABA lub ICS + LABA + LAMA; leki mukoaktywne, antybiotykoterapia, specjalna fizjoterapia, wsparcie żywieniowe; LVRS (chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc), bronchoskopia metodą redukcji objętości, rozszerzanie przy zastosowaniu alfa-1-antytrypsyny (AAT), teofilina.
European Respiratory Society (ERS)/ American College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS) [14]	Europa/ Stany Zjednoczone (2011)	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV₁ od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV₁ <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [15]	Wielka Brytania/2010	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu ograniczenia duszności i ograniczonej tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA; w przypadku występowania zaostrzeń lub długotrwałej duszności oraz <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ ≥50% wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA), FEV₁ <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: <ul style="list-style-type: none"> 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);

Organizacja	Kraj (rok)	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> o po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze).

*Leki, które mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z wyboru rekomendowanego i alternatywnego.

4.4. Interwencja oceniana

4.4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Incruse® (substancja czynna: umeklidynium, R03BB07, grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne).

W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako UMEC (umeklidynium).

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Incruse® [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Incruse® 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony
Substancja czynna	Bromek umeklidyniowy
Postać farmaceutyczna, postać leku	Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji) Biały proszek w szarym inhalatorze (Elipta) z jasnozieloną osłoną ustnika i licznikiem dawek
Zawartość opakowania	Inhalator Elipta z szarą obudową, jasnozieloną pokrywą ustnika i licznikiem dawek. Opakowanie (zasobnik) inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu. Substancja czynna występuje w postaci białego proszku, umieszczonego w blistrze wewnątrz inhalatora. Każdy inhalator zawiera 7 lub 30 dawek. Dostępne jest także opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 inhalatory po 30) dawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik inhalatora) zawierającej 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku). Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 62,5 mikrograma umeklidynium (odpowiednik 74,2 mikrograma umeklidyniowego bromku).
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu*	EU/1/14/922/001; EU/1/14/922/002; EU/1/14/922/003
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne
Kod ATC	R03BB07
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	28.04.2014r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

*Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Incruse®, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Incruse®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Glaxo Group Ltd, a Wnioskodawcą jest GSK Services Sp. z o.o.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incruse® [4].

4.4.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Incruse® jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [4].

4.4.3. Mechanizm działania

Umeklidyniowy bromek jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, o właściwościach antagonisty receptora muskarynowego, wykazującą aktywność wobec różnych podtypów cholinergicznego receptora muskarynowego. Mechanizm rozszerzającego oskrzela działania umeklidyniowego bromku polega na kompetencyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino do receptorów muskarynowych mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje in vitro powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach in vivo, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych [4].

4.4.4. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę. Lek Incruse® należy stosować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli. Maksymalną dawką jest jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę [4].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat [4].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek [4].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Incruse® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy [4].

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Incruse® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP [4].

Produkt leczniczy Incruse® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego [4].

4.4.5. Przeciwwskazania oraz przedawkowanie

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza jednowodna, magnezu stearynian) [4].

Przedawkowanie

Przedawkowanie umeklidyniowego bromku może wywoływać objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi przyjmowanych wziewnie antagonistów receptora muskarynowego (np. suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji i tachykardia) [4].

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne [4].

4.4.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W ChPL wymieniono następujące ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności (poniżej opis skrócony) [4]:

- Nie należy stosować w leczeniu astmy, ponieważ jego stosowanie nie było badane w tej grupie pacjentów;
- W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i w razie konieczności, zastosować inne leczenie;
- Produktu nie należy stosować w celu łagodzenia ostrych objawów, tj. w razie potrzeby w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli. W razie nasilenia się POChP w trakcie leczenia umeklidyniowym bromkiem należy ponownie ocenić stan pacjenta oraz schemat leczenia POChP;
- Mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia. Ponadto, pacjenci z klinicznie znaczącą niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, szczególnie z zaburzeniami rytmu serca;
- Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania;

- Produkt leczniczy Incruse® zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.4.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przeгляд rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – umeklidynium w postaci proszku do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (umeklidynium), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Incruse®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.11.2015 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 13.1).

Na chwilę obecną (stan na dn. 05.11.2015 r.) **zidentyfikowano 4 pozytywne rekomendacje** wydane przez: australijską PBAC w 2014 roku, szkocką SMC w 2014 roku, walijską AWMSG w 2015 roku, oraz kanadyjską CADTH/CEDAC w 2015 roku.

Ponadto, lek Incruse® był przedmiotem oceny przez organizację NICE w 2015 r., która opublikowała *Evidence Summary* dotyczący oceny przedmiotowej interwencji. Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzono, że umeklidynium stanowi alternatywę dla obecnie dostępnych leków z grupy LAMA.

W tabeli poniżej omówiono powyższe rekomendacje finansowe wydane dla leku Incruse (umeklidynium).

Tabela 14.
Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowej dla produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 05.11.2015 r.)

Organizacja/ kraj	Kierunek rekomendacji (rok)	Treść rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)/ Australia	Pozytywny (2014)	Umeklidynium (Incruse®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [28].
Scottish Medicines Consortium (SMC)/ Szkocja	Pozytywny (2014)	Umeklidynium (Incruse®) jest rekomendowany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [31].
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)/Walia	Pozytywny (2015)	Umeklidynium (Incruse®) jest rekomendowany jako opcja do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [32].
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)	Pozytywny (2015)	Umeklidynium (Incruse®) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [29].

4.4.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – umeklidynium, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (umeklidynium), jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Incruse®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.11.2015 r. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 13.2).

W tabeli poniżej zestawiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące umeklidynium (Incruse®).

Tabela 15.

Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla umeklidynium (Incruse®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 05.11.2015 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Decyzja refundacyjna
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Pozytywna
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/	Pozytywna
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2	Pozytywna
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en	Pozytywna
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	http://ch.oddb.org/	Pozytywna
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Pozytywna

Należy zaznaczyć, iż brak opublikowanej rekomendacji NICE świadczy o finansowaniu umeklidynium ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii bez dodatkowych warunków w ramach zarejestrowanych wskazań.

Pozostałe z przeanalizowanych organizacji (MZ, CVZ, MPD, CBIP, AIF, MSPS, HAS, PHARMAC, HC) zajmujących się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji umeklidynium (Incruse®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

4.5. Interwencje opcjonalne

4.5.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2], [3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

Analizowana interwencja – umeclidynium w postaci proszku do inhalacji (Incruse®) jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Stosowanie produktu leczniczego Incruse® u dzieci i młodzieży nie jest właściwe [4].

4.5.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Ogólne zasady leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jak również szczegółowe informacje w zakresie interwencji zalecanych do stosowania w POChP zostały omówione w rozdziale 4.3.9.

W tabeli poniżej, w oparciu o zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (polskie oraz zagraniczne) przedstawiono rekomendowane metody terapii stosowanej w leczeniu POChP w zakresie leków rozszerzających oskrzela (β 2-mimetyki wziewne – SABA, LABA; leki przeciwcholinergiczne wziewne – SAMA, LAMA; pochodne metyloksantyny; preparaty złożone w jednym inhalatorze – SABA + SAMA, LABA + wGKS).

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja			
Grupa leków	Substancja czynna	Polska PTChP 2014 [7]	GOLD 2015 [9]	Zagranica ICSI 2013 [12]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [14]
LAMA	arformoterol		+		
	tulobuterol		+	+	
	olodaterol				
	vilanterol				
	bromek tiotropium	+	+	+	
	bromek glikopironium	+	+	+	
	bromek akolidynium		+	+	
	umeklidynium		+	+	
	formoterol i bromek tiotropium		+	+	
	formoterol i bromek glikopironium		+	+	
formoterol i bromek akolidynium		+	+		
salmeterol i bromek tiotropium		+	+		
salmeterol i bromek glikopironium		+	+		
salmeterol i bromek akolidynium		+	+		
inadakaterol i bromek tiotropium		+	+		
inadakaterol i bromek glikopironium		+	+		
inadakaterol i bromek akolidynium		+	+		
arformoterol i bromek tiotropium		+	+		
arformoterol i bromek glikopironium		+	+		
arformoterol i bromek akolidynium		+	+		
bromek akolidynium i bromek tiotropium		+	+		
bromek akolidynium i bromek glikopironium		+	+		
bromek akolidynium i bromek akolidynium		+	+		
LABA + wGKS	formoterol + budezonid	+	+		
	formoterol + flutikazon	+	+		
	formoterol + beklometazon	+	+		
	salmeterol + budezonid	+	+		
	salmeterol + flutikazon	+	+		
	salmeterol + beklometazon	+	+		
	inadakaterol + budezonid	+	+		
	inadakaterol + flutikazon	+	+		
	inadakaterol + beklometazon	+	+		
	arformoterol + budezonid	+	+		
arformoterol + flutikazon	+	+			
arformoterol + beklometazon	+	+			
tulobuterol + budezonid		+	+		
tulobuterol + flutikazon		+	+		
tulobuterol + beklometazon		+	+		
bromek tiotropium	+	+	+		
bromek glikopironium	+	+	+		
bromek akolidynium		+	+		
umeklidynium		+	+		
formoterol i bromek tiotropium		+	+		
formoterol i bromek glikopironium		+	+		
formoterol i bromek akolidynium		+	+		
salmeterol i bromek tiotropium		+	+		
salmeterol i bromek glikopironium		+	+		
salmeterol i bromek akolidynium		+	+		
LAMA	bromek tiotropium	+	+		
	bromek glikopironium	+	+		
LABA i LAMA	umeklidynium		+		
	formoterol i bromek tiotropium	+	+		
	formoterol i bromek glikopironium	+	+		
	formoterol i bromek akolidynium	+	+		
	salmeterol i bromek tiotropium	+	+		
	salmeterol i bromek glikopironium	+	+		
	salmeterol i bromek akolidynium	+	+		
					+

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja			
Grupa leków	Substancja czynna	Polska PTChP 2014 [7]	GOLD 2015 [9]	Zagranica ICSI 2013 [12]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [14]
LABA + wGSK	inadakaterol i bromek tiotropium	+			
	inadakaterol i bromek glikopironium	+			
	inadakaterol i bromek akliidynium		+		
	arformoterol i bromek tiotropium		+		
	arformoterol i bromek glikopironium		+		
	arformoterol i bromek akliidynium		+		
	tulobuterol i bromek tiotropium		+		
	tulobuterol i bromek glikopironium		+		
	tulobuterol i bromek akliidynium		+		
Kategoria D (bardzo ciężka) POChP					
LABA	formoterol + budezonid	+			
	formoterol + flutikazon	+			
	formoterol + beklometazon	+			
	salmeterol + budezonid	+			
	salmeterol + flutikazon	+			
	salmeterol + beklometazon	+			
	inadakaterol + budezonid	+			
	inadakaterol + flutikazon	+			
	inadakaterol + beklometazon	+			
	bromek tiotropium	+			
LABA i LABA	bromek glikopironium				
	bromek akliidynium				
	umeklidynium				
	formoterol i bromek tiotropium		+		
	formoterol i bromek glikopironium		+		
	formoterol i bromek akliidynium		+		
	salmeterol i bromek tiotropium		+		
	salmeterol i bromek glikopironium		+		
	salmeterol i bromek akliidynium		+		
	inadakaterol i bromek tiotropium		+		
inadakaterol i bromek glikopironium		+			
inadakaterol i bromek akliidynium		+			
arformoterol i bromek tiotropium		+			
arformoterol i bromek glikopironium		+			
arformoterol i bromek akliidynium		+			
tulobuterol i bromek tiotropium		+			
tulobuterol i bromek glikopironium		+			
tulobuterol i bromek akliidynium		+			

+ Oznacza, że dany schemat leczenia jest rekomendowany. *Wskazano rekomendowaną grupę leków, nie podano konkretnych substancji czynnych.

W tabeli powyżej nie zamieszczono informacji w zakresie metod leczenia zalecanych w czeskich wytycznych praktyki (CzPPS) z 2013 roku oraz brytyjskich wytycznych praktyki klinicznej (NICE) z 2010 roku, ponieważ podano w nich ogólne dane, które leki powinny być stosowane w POChP (bez rozróżnienia na kategorię POChP).

4.5.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Z grup leków składających się na terapię rekomendowane w wytycznych (polskich i zagranicznych) stosowane w celu rozszerzenia oskrzeli u pacjentów z POChP wybrano leki zarejestrowane i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu przedmiotowych wskazań (na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [41]). Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej. Zielonym drukiem wyróżniono leki spełniające oba przyjęte kryteria.

Tabela 17.
Zestawienie informacji o lekach zarejestrowanych i refundowanych w Polsce

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja	
			X - tak	Komentarz
Leki jednoskładnikowe				
Długodziałające leki cholinolityczne (LAMA)	tiotropium*	X	X^^	POChP
	glikopironium*	X	X	POChP
	aklidynium*	X		
	umeklidynium*	X		
Krótkodziałające leki cholinolityczne (SAMA)	ipratropium*	X	X	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli
	oksytropium*			
Długodziałający β₂-agoniści (LABA)	Formoterol	X	X	Astma, POChP
	Arformoterol			
	Salmeterol	X	X	Astma, POChP
	Indakaterol	X	X	POChP
	tulobuterol**			
	Olodaterol	X		POChP
Krótkodziałający β₂-agoniści (SABA)	Fenoterol	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Falbutamol			
	lewakbuterol			
	salbutamol	X	X	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Terbutalina	X		
	Albuterol	X		
Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)^				
LABA + wGKS	formoterol/budezonid	X	X	Astma, POChP

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja	
			X - tak	Komentarz
SABA + SAMA	salmeterol/flutikazon	X	X	Astma, POChP
	formoterol/beklometazon	X	X	Astma, POChP
	fenoterol/ipratropium*	X	X	Astma, POChP

* w postaci bromku; ** system transdermalny; ^z uwagi na mnogość połączeń w tabeli uwzględniono tylko preparaty, które są lub refundowane w Polsce, ^^refundacji podlega produkt leczniczy Spiriva® (proszek do inhalacji w kapsułkach) oraz Spiriva Respimat® (roztwór do inhalacji)

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu oraz poziomu finansowania poszczególnych interwencji przedstawiono w załączniku w rozdziale 13.3.

4.5.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej

Na stronie AOTMiT zidentyfikowano m.in. 4 opracowania dotyczące populacji chorych z POChP: z 2013 i 2014 roku [45], [47], [46], [48].

W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych przedstawione w wymienionych analizach AOTM.

Tabela 18.
Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [45, 47, 46, 48]).

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego					
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [46]	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel, opinia z 2014 roku [48]	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, opinia z 2014 roku [48]
		opinia z 2013 roku [46]	opinia z 2014 roku [47]	opinia z 2014 roku [45]			
SABA	Salbutamol	+	+	+	+		
	Fenoterol	+					
	Albuterol		+	+	+		
LABA	Salmeterol	+	+	+	+		
	Formoterol	+	+	+	+		+
	Indakaterol	+	+	+	+		
SAMA	Bromek ipratropium	+	+	+	+		+
	Tiotropium	+	+	+	+	+	+
LAMA	Bromek glikopironium		+	+		+	
	Bromek akliidinium			+			
	Fenoterol + bromek ipratropium	+					
SABA+SAMA	Salbutamol + bromek ipratropium		+	+	+		
	Teofilina	+	+	+	+		
Metyloksantyny	Aminofilina		+	+	+		
	PDE4-inhibitor	+	+	+	+		
wGKS	Beklometazon		+		+		
	Budezonid		+		+		
	Flutykazon		+		+		
LABA+wGKS	Formoterol + budezonid		+	+	+		
	Formoterol + beklometazon			+			
	Salmeterol + flutikazon		+		+		

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego				
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan		Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [46]	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel, opinia z 2014 roku [48]	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz, opinia z 2014 roku [48]
		opinia z 2013 roku [46]	opinia z 2014 roku [47]			
GKS doustne	Prednizon		+	+	+	
	Metylprednizolon		+	+	+	

*Wskazana została jedynie grupa leków

4.5.5. Wybór komparatora

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności rozważyć porównanie z innymi lekami, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanych populacjach docelowych, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach.

Oceniana interwencja, umeclidynium (Incruse®) jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP.

Do innych wziewnych, długo działających leków przeciwcholinergicznym (LAMA), należą: tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Spiriva®), tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®), glikopironium (Seebri Breezhaler®) oraz akclidynium (Bretaris Genuair®, Eklira Genuair®).

Zarejestrowanym wskazaniem dla powyższych leków jest: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [49, 42, 43, 44].

Z powyżej podanych leków refundacji w Polsce ze środków publicznych podlegają: tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Spiriva®), tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) oraz glikopironium (Seebri Breezhaler®) [49, 43, 42].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, postać leku (proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora DPI Ellipta), dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP oraz opinie polskich ekspertów klinicznych, jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrano: tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Spiriva®) oraz glikopironium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Seebri Breezhaler®).

4.5.6. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także międzynarodowe i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, zarejestrowane wskazania do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako właściwy komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (Incruse®, umeklidynium) wybrano:

- **tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO);**
- **glikopironiowy bromek w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej (GLY).**

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanych terapii jako komparatorów zestawiono poniżej.

Tabela 19.
Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie
Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów POChP	Tiotropium proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	<ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; • należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LAMA); • ma tę samą drogę podania (wziewna); • rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; • zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; • refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.
	Glikopironiowy bromek proszek do inhalacji w kapsułce twardej	<ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; • należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LAMA); • ma tę samą drogę podania (wziewna); • rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; • zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; • refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu [2], [3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1]. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystyki leków, stanowiących wybrane komparatory wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

4.5.7. Charakterystyka interwencji opcjonalnych (komparatora)

4.5.7.1. Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®) [49]

Na polskim rynku dostępny jest aktualnie jeden preparat zawierających tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych – produkt leczniczy Spiriva®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Boehringer Ingelheim International GmbH. Aktualnie (stan na: listopad 2015) jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce [41].

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwiążające oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M₁ do M₅). Bromek tiotropiowy działając jako kompetencyjny i odwracalny antagonist receptorów M₃ w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu do receptora M₃, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratorpiem. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Wskazania do stosowania

- jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Dawkowanie i sposób podania leku

Produkt leczniczy Spiriva® jest przeznaczony jedynie do stosowania wziewnego.

Dawkowanie

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki (18 mikrogramów) raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Kapsułki zawierające bromek tiotropiowy mogą być stosowane tylko wziewnie. Nie stosować doustnie. Kapsułek nie należy połykać. Bromek tiotropiowy może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Spiriva® nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży.

Mukuwiscydoza

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Spiriva® u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podania

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego Spiriva® lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium;
- nadwrażliwość na substancję pomocniczą, laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.

Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropiowego w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropiowego, stosowanej przez 4 tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucia po nieumyślnym spożyciu doustnym bromku tiotropiowego w kapsułkach są mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego w postaci proszku do inhalacji równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP takimi jak: sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, nie powodowało wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków zawierających substancję o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Spiriva®

Tabela 20.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® [49]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Spiriva®
Substancja czynna	Tiotropium
Postać farmaceutyczna	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych; jasnozielone kapsułki twarde; na każdej kapsułce nadrukowany jest kod leku TI 01 i logo firmy.
Postać leku	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Zawartość opakowania	Blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek umieszczone w tekturowym pudełku lub blistry A1/PVC/A1 zawierające po 10 kapsułek, wraz z aparatem do inhalacji HandiHaler, umieszczone w tekturowym pudełku; HandiHaler jest aparatem do inhalacji pojedynczych dawek produktu, wykonanym z tworzywa sztucznego (ABS) i stali nierdzewnej; wielkość opakowań: tekturowe pudełko zawierające 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające aparat do inhalacji HandiHaler i 30 kapsułek (3 blistry); tekturowe pudełko zawierające 90 kapsułek (9 blisterów); nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Każda kapsułka zawiera 18 mikrogramów tiotropium w postaci bromku tiotropiowego jednowodnego mikronizowanego – 22,5 mikrograma; dawka dostarczona (uwalniania z ustnika do inhalacji HandiHaler) zawiera 10 mikrogramów tiotropium.
Numer dopuszczenia do obrotu	9851
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne.
Kod ATC	R03BB04
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	30.03.2003/ 19.03.2008/ 27.03.2013
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	17.01.2014

4.5.7.2. Glikopironium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej [42]

Na polskim rynku dostępny jest aktualnie jeden preparat zawierający glikopironiowy bromek, który finansowany jest ze środków publicznych w Polsce (stan na: listopad 2015 r., [41]) – produkt leczniczy Seebri Breezhaler® (44 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułce twardej). Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych.

Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator Seebri Breezhaler® w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym.

Wskazania do stosowania

- jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Dawkowanie i sposób podania leku

Zalecaną dawką jest inhalacja zawartości jednej kapsułki preparatu raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®.

Zaleca się, by produkt leczniczy Seebri Breezhaler® podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, następną dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

Kapsułki należy podawać wyłącznie wziewnie za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®. Nie wolno połykać kapsułek. Należy poinstruować pacjentów jak prawidłowo przyjmować ten produkt.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanych dawkach u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować wyłącznie w sytuacji, kiedy spodziewane korzyści przeważają potencjalne ryzyko.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwany głównie przez nerki i z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia na lek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktozę jednowodną, magnezu stearynian).

Przedawkowanie

Duże dawki glikopironium mogą prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów działania przeciwcholinergicznego, w przypadku których wskazane może być leczenie objawowe.

Ostre zatrucie w wyniku niezamierzonego doustnego przyjęcia produktu leczniczego Seebri Breezhaler® w postaci kapsułek jest mało prawdopodobne z powodu małej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym (ok. 5%).

Maksymalne stężenie w osoczu oraz pole pod krzywą AUC po dożylnym podaniu 150 mikrogramów glikopironiowego bromku (odpowiadających 120 mikrogramom glikopironium) zdrowym ochotnikom były odpowiednio ok. 50-krotnie i 6-krotnie większe niż wartości maksymalne i całkowite pole pod krzywą w stanie stacjonarnym uzyskane po podaniu zalecanej dawki (44 mikrogramy raz na dobę) produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i były one dobrze tolerowane.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje o działaniu przeciwcholinergicznym, dlatego nie jest ono zalecane.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za współodpowiedzialną za wydalanie glikopironium przez nerki powodowała zwiększenie pola pod krzywą (AUC) glikopironium o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium i cymetydyny lub innych inhibitorów transportu kationów organicznych.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® oraz podawanego w postaci doustnej inhalacji indakaterolu, agonisty receptora β_2 , w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Seebri Breezhaler®

Tabela 21.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Seebri Breezhaler® [42]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Seebri Breezhaler®
Substancja czynna	Glikopironium
Postać farmaceutyczna	Przezroczyste, pomarańczowe kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „GLP50” w kolorze czarnym wydrukowanym nad czarną linią i logo wytwórcy w kolorze czarnym, wydrukowanym pod czarną linią.
Postać leku	Proszek do inhalacji w kapsułce twardej
Zawartość opakowania	Każda kapsułka zawiera 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. Każda dostarczona dawka (dawka emitowana przez ustnik inhalatora) zawiera 55 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 44 mikrogramom glikopironium. Seebri Breezhaler® jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku. Korpus inhalatora i nasadka zostały wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski zostały wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej. Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze z PA/Aluminium/PVC – Aluminium. Opakowanie jednostkowe zawierające 6x1, 12x1 lub 30x1 kapsułek twardych oraz jeden inhalator. Opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30x1) kapsułek twardych oraz 3 inhalatory. Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardych oraz 4 inhalatory. Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardych oraz 25 inhalatorów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/12/788/001, EU/1/12/788/002, EU/1/12/788/003, EU/1/12/788/004, EU/1/12/788/005, EU/1/12/788/006
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne
Kod ATC	R03BB06
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	28.09.2012
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

4.6. Wyniki zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

4.6.1. Wyniki zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTChP (2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁ [7]. Z kolei w wytycznych GOLD (2015) cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [9].

Aktualne wytyczne EMA zawierają następujące zalecenia odnośnie oceny skuteczności nowych leków w podtrzymującym leczeniu POChP:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych; najszerzej stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁); wpływ leczenia w zakresie poprawy funkcji płuc może być również scharakteryzowany poprzez pomiar pojemności wydechowej (IC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), pojemności życiowej określanej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC, *slow VC*) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO);
- ocena zaostrzeń – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń; przykładowe punkty końcowe to zmniejszenie liczby zaostrzeń, roczna częstość i ciężkość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia; z uwagi na wahania sezonowe częstość zaostrzeń powinna być oceniana w co najmniej rocznym okresie obserwacji;
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta lub badacza – wyniki oceny objawów, ograniczeń fizycznych, ogólnego dobrostanu i postrzegania własnego stanu zdrowia w kwestionariuszach specyficznych dla choroby oraz skalach oceny duszności i innych objawów, które są uważane za wyniki właściwe dla scharakteryzowania odpowiedzi na leczenie; w tej kategorii rozważono:
 - stan zdrowia i jakość życia – ocenie w regularnych odstępach czasu powinien podlegać wpływ choroby na życie codzienne pacjenta, aktywność i dobrostan; można stosować zarówno kwestionariusze swoiste dla POChP (np. CRQ, SGRQ, CAT), jak i nieswoiste (np. SF-36, Nottingham EADL, London EADL) oraz kwestionariusze sprawności;

- duszność – do skal często stosowanych w RCT należą BDI, TDI i komponent duszności CRQ; opcjonalnie można stosować inne metody, np. skale VAS lub CR10 (ang. Borg Category Rating Dyspnea Score);
- ocena objawów POChP – 3 objawy kardynalne POChP, tj. duszność, odkrztuszanie płwociny i kaszel, mogą być oceniane za pomocą dzienników pacjenta; zaleca się uwzględnianie m.in. objawów nocnych, przebudzeń w ciągu nocy, objawów dziennych, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, wytwarzania płwociny;
- tolerancja wysiłku – mogą być stosowane standaryzowane testy laboratoryjne, jak również proste testy, np. 6-minutowy test marszu lub wahadłowy test chodu;
- stosowanie leków ratunkowych (doraźnie, na żądanie) – stosowanie leków ratunkowych odzwierciedla wpływ leczenia na objawy; najlepszą miarą jest ocena, ile razy zastosowano lek ratunkowy; stosowane są również pomiary liczby wdechów;
- złożone skale oceny choroby – np. wskaźnik BODE, stanowiący złożony miernik oparty na BMI, stopniu obturacji, duszności i tolerancji wysiłku; można stosować również inne skale, o ile zostały poddane walidacji;
- obrazowanie – nie jest zalecane stosowanie wyników badań obrazowych (tomografii płuc) jako pierwszo - lub istotnego drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych, ze względu na brak pełnej walidacji;
- inne potencjalne punkty końcowe – jako drugorzędowy punkt końcowy można rozważyć ocenę aktywności fizycznej [50].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia przed rejestracją pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w POChP EMA rekomenduje ocenę całkowitej śmiertelności i zaleca ocenę zmian masy ciała. Ponadto, np. w odniesieniu do oceny terapii łączących leki z różnych grup szczególnie wnikliwej ocenie powinny zostać poddane działania niepożądane ze strony układu krążenia (zawał, dusznica bolesna, nadciśnienie, migotanie przedsionków, zgon sercowo-naczyniowy, wydłużenie odcinka QT, udar, itp.). W cytowanych wytycznych zwrócono również uwagę na konieczność dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w minimum rocznym okresie obserwacji [50].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku [50].

4.6.2. Wyniki zdrowotne – wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne, do oceny w analizie efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające zarówno na obiektywną ocenę stopnia kontroli choroby (rekomendowane parametry spirometryczne), jak i uciążliwość choroby z perspektywy pacjenta (ocena objawów i jakości życia).

W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą:

- ocena funkcji płuc
 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁);
 - natężona pojemność życiowa (FVC);
- kontrola objawów choroby
 - ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina);
 - ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS;
 - zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);
- ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
- ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość);
- jakość życia pacjentów
 - jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą:

- zgony;
- zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG)
- rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji co najmniej ≥ 24 tygodni.

4.7. Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy głównej zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną (jeśli zostaną odnalezione).

Włączeniu do poszerzonej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z ChPL produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium);
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- dane z raportu RMP;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej (jeśli zostaną odnalezione).

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i nieopublikowane (te ostatnie pod warunkiem dostępności dokładnych danych z innych źródeł np. niepublikowany raport z badania klinicznego, dostarczony przez zleceniodawcę, dane zawarte w analizach urzędów oceny leków itp.).

5. METODYKA

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanym 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 AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [51];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;

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

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 oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

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 [52].
 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* [53].

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

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej umeklidynium stosowanego w dawce odmierzonej 62,5 µg (co odpowiada 55 µg dawki dostarczonej) z tiotropium (TIO) oraz bromkiem glikopirionium (GLY) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 22.
Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).	Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna.
	<u>Komentarz:</u> Populacja docelowa, dla której opracowano analizy HTA jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	
Interwencja (I)	Umeklidynium (UMEC) stosowany w monoterapii w dawce odmierzonej 62,5 µg (co odpowiada 55 µg dawki dostarczonej), raz na dobę.	Inna dawka niż zdefiniowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium (TIO) stosowany w dawce 18 µg, raz na dobę w inhalatorze typu DPI. • Bromek glikopirionium (GLY) stosowany w dawce 50 µg, w inhalatorze typu DPI 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż TIO w dawce 18 µg oraz GLY w dawce 50 µg; • Placebo; • Brak grupy kontrolnej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	W przypadku braku opublikowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących UMEC vs TIO lub UMEC vs GLY przeprowadzona zostanie pośrednia analiza efektywności klinicznej dla UMEC przez wspólną grupę referencyjną.	
Wyniki zdrowotne (O)	<p>1. Skuteczność:</p> <p><u>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość FEV₁ trough; ▪ Wartość FEV₁ peak; ▪ Pole pod krzywą AUC_{0-6h} (FEV₁); ▪ Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia; ▪ Wzrost FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L; ▪ Natężona pojemność życiowa FVC trough; <p><u>Kontrola objawów choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dusznosc (w tym ocena stopnia duszności, np. wg wskaźnika TDI, kwestionariusza SOBDA); ▪ Zaostrzenia POChP; ▪ Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; ▪ Stosowanie terapii ratunkowej; <p><u>Jakość życia pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); <p>2. Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony (śmiertelność); ▪ Utrata z leczenia; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane; ▪ Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT); 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
	<p><u>Komentarz:</u> Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka wstąpienia zaostrzeń oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.</p>	
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT); ▪ Okres obserwacji: ≥ 24 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okres leczenia <24 tygodni; ▪ Badania wtórne, ▪ Badania bez randomizacji, ▪ Badania przedkliniczne
	<p><u>Komentarz:</u> Mając na uwadze specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego (POChP), do analizy efektywności klinicznej planowano włączyć badania z możliwie jak najdłuższym okresem leczenia. Celem niniejszego założenia było uzyskanie wyników, które w jak największym stopniu będą odzwierciedlały efekty uzyskiwane w codziennej praktyce klinicznej.</p>	
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane; ▪ Publikacja pełnotekstowa; ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania nieopublikowane; ▪ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		(abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - Nieopublikowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg z tiotropium oraz bromkiem glikopirionium (w oparciu o podsumowanie wyników niniejszych badań dostępne w bazie *GSK Clinical Study Register*) podczas 12 i 24 tygodni leczenia;
 - opublikowane badania kliniczne z randomizacją bez adekwatnej grupy kontrolnej (UMEC 62,5 µg vs PL), w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w krótszym niż 24-26 tygodniowy okres leczenia, uwzględniony w analizie głównej niniejszego raportu (ocena bezpieczeństwa po 12 tygodniach terapii);
 - opublikowane badania oceniające zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek umeklidynium (UMEC 62,5 µg vs 125µg), a częstością występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, w której UMEC stosowano w dawce wyższej niż zarejestrowana tj. 125 µg w porównaniu z placebo w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika ujawniających się w długim okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie (brak badań porównujących UMEC 62,5µg vs inna opcja terapeutyczna podczas 52 tyg. terapii);
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. 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 umeklidynium (Incruse®).

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*;
 - 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*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań dla UMEC” [rozdział 13.1].

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 23 września a 02 października 2015 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

5.4.2. 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;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.
 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących problemu zdrowotnego, 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.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 23 września a 02 październikiem 2015 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań dla UMEC” [rozdział 13.1].

Selekcja

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 [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej [REDACTED] na drodze konsensusu.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [52].

5.4.3. Wyszukiwanie i selekcja badań -analiza pośrednia

W sytuacji nie odnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (umeklidynium) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (TIO lub GLY), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla TIO oraz GLY w bazie:

- *Medline przez PubMed;*
- *Cochrane Library;*
- *EMBASE;*

W ramach niniejszej strategii, poszukiwano prób klinicznych, umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej z UMEC z TIO oraz GLY przez wspólną grupę referencyjną.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla TIO i GLY” [rozdział 13.5, 13.6].

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 23 a 24 września 2015 roku.

5.4.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (*Incruse*®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „umeclidinum”. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 62 badania kliniczne.

Tabela 23.
Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

Numer badania (akronim)	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka	Status
UMEC w dawce 62,5 µg vs TIO lub GLY					
NCT02207829	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Compared With Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Dorośli z POChP	Umeclidinium vs Umeclidinium matching placebo vs Tiotropium vs Tiotropium matching placebo	RCT, double blind, 12 tyg.	zakończone
NCT02236611	A 12-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium 62.5 Microgram (mcg) Compared With Glycopyrronium 44 mcg in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Dorośli z POChP	Umeclidinium vs Glycopyrronium	RCT, open label, 12 tyg.	zakończone
NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	Dorośli z POChP	Umeclidinium bromide 62.5mcg vs Umeclidinium bromide 125mcg vs Fluticasone propionate 250mcg/Salmeterol 50mcg vs Placebo	RCT, double blind, 12 tyg.	Zakończone-dostępne wyniki
NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	Dorośli z POChP	umeclidinium (62.5mcg)/fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) vs umeclidinium (125mcg)/fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) vs placebo/fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg)	RCT, double blind, 12 tyg.	Zakończone-dostępne wyniki

5.5. 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 lub parametru OR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

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

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) 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 [51]. 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.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [54].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- 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.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

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

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [53] i zamieszczono w podsumowaniu.

5.6.2. 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).

5.7. Analiza ilościowa

5.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 3.0.128.

5.7.2. 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 [51], 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.

Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

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*.

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 [51].

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), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD* - *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz *WMD*- *weighted mean difference* dla metaanaliz) - dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

5.7.4. 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.

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*).

Metaanaliza dla hazardu względnego została przeprowadzona z wykorzystaniem metody *Inverse Variance*, tzn. hazard względny z poszczególnych badań ważony był odwrotnością wariancji jego logarytmu naturalnego.

5.8. Metaanaliza statystyczna

5.8.1. 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 [51].

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.

5.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [51] 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 [51, 55]. 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.

5.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [51]. 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*) [51, 56].

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.

5.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [51]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

5.9. Porównania pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [1].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic ze wszystkich grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą

dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów [58]. Zatem w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego posiada pewne ograniczenia.

W porównaniach pośrednich przez wspólny komparator wykorzystano uogólnioną metodę Büchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [57].

6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 23 września a 02 października 2015 roku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia zgodnie z PICO.

7. POŚREDNIA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEKLIDYNIOWEGO BROMKU W PORÓWNANIU Z TIOTROPIUM PODCZAS 24 TYGODNI LECZENIA

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej umeklidynium stosowanego w dawce 65µg (UMEC) w porównaniu z tiotropium (TIO), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), niezależnie od długości stosowanej terapii.

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*Donohue 2013*) porównujące efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg (UMEC) z UMEC/VI w dawce 62,5/25 µg, wilanterolem w dawce 25 µg oraz placebo (PL). Okres leczenia wynosił 24 tygodnie.

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego dla umeklidyniowego bromku, żadna z analizowanych w badaniu *Donohue 2013* opcji terapeutycznych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg.

W związku z powyższym autorzy przeglądu rozważyli możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku z tiotropium przez wspólną grupę referencyjną.

Podjętą decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (UMEC vs TIO), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Następnie przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla tiotropium. W wyniku niniejszego wyszukiwania odnaleziono opublikowane badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku (UMEC) z tiotropium (TIO) przez wspólną grupę referencyjną taką jak:

- bromek umeklidyniowy stosowany w skojarzeniu z wilanterolem (UMEC/VI) podczas 24 tygodni terapii, analogicznie jak w badaniu *Donohue 2013* (3 badania RCT);
- placebo (PL) podczas 24-tygodniowego okresu leczenia, analogicznie jak w badaniu *Donohue 2013* (≥ 7 badań RCT).

Mając na uwadze dysproporcję w liczbie badań klinicznych wchodzących do poszczególnych ramion terapeutycznych, umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej (UMEC vs TIO) oraz prawdopodobieństwo wynikającej z tego faktu heterogeniczności, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC vs TIO przez wspólną grupę referencyjną taką jak UMEC/VI (1 badanie RCT vs 3 badania RCT).

7.1. Efektywność kliniczna umeklidyniowego bromku (UMEC) w porównaniu z UMEC/VI podczas 24 tygodni leczenia

7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*Donohue 2013*) porównujące efektywność kliniczną UMEC w dawce 62,5µg z UMEC/VI w dawce 62,5/25µg w leczeniu pacjentów z POChP w II-IV stopniu zaawansowania zgodnie z kryteriami GOLD.

Tak jak wspomniano powyżej, w niniejszej publikacji *Donohue 2013* uwzględniono również grupy terapeutyczne stosujące wilanterol w dawce 25µg oraz placebo. Ze względu na cel niniejszego porównania tj. pośrednia analiza UMEC vs TIO, przez wspólną grupę referencyjną (UMEC/VI), pozostałe opcje terapeutyczne takie jak VI oraz placebo nie zostały poddane analizie.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Donohue* z 2013 roku [1]), dodatkowe dane dotyczące niniejszej próby klinicznej zostały uwzględnione w bazie *GSK Clinical Study Register* [3] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2].

W celu przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej (UMEC vs UMEC/VI), autorzy w pierwszej kolejności wykorzystali dane zawarte w publikacji *Donohue 2013*, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

W badaniu *Donohue 2013* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania umeklidynium w dawce 62,5µg (dawka odmierzona, co odpowiada 55µg umeklidynium – dawka dostarczana) z umeklidynium stosowanym w skojarzeniu z wilanterolem (62,5/25µg).

Okres leczenia w niniejszej próbie klinicznej wynosi 24 tygodni.

Tabela 24.
Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Donohue 2013*

Badanie		<i>Donohue 2013 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		5/5
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 163 ośrodki w 13 krajach
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 3:3:3:2 do 4 grup: UMEC/VI vs UMEC vs VI vs PL [leczenie UMEC/VI oraz VI nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy] Randomizacja centralna przy wykorzystaniu zatwierzonego systemu komputerowego (<i>RandAll</i>). Losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (<i>interactive voice response system</i>), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji.
	Zaślepienie	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>). Placebo identyczne z ocenianą interwencją. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu,

Badanie		Donohue 2013 (II A)
		personalem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI vs PL > UMEC vs PL > VI vs PL > UMEC/VI vs UMEC.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”) <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV₁ mierzona przy najwyższym stężeniu leku („peak”); Pole pod krzywą AUC_{0-6h} (FEV₁); Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia; Wzrost parametru <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L; Natężona pojemność życiowa FVC <i>trough</i>; Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI; Klinicznie istotna poprawa wg TDI; Ocena duszności wg SOBDA; Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA; Zaostrzenia POChP; Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; Stosowanie terapii ratunkowej; Jakość życia wg SGRQ; Poprawa jakości życia wg SGRQ; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów, z powodu wycofania zgody, z powodu utraty z okresu obserwacji); Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu); Ciężkie zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu); Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 3\%$ pacjentów (TEAEs); Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.
	Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
	Analiza ITT	Niezachowana (zmodyfikowana ITT) Analizę efektywności klinicznej przedstawiono z uwzględnieniem pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
	Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: UMEC – 94 (22%), PL – 76 pacjentów (27%), UMEC/VI: 81 (20%), VI: 103 (24%).
	Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
	Publikacje/inne źródła danych	Donohue 2013 [1], rekord z bazy GSK Clinical Study Register [3], rekord z rejestru ClinicalTrials.gov [2]
	Identyfikatory badania	NCT01313650, DB2113373

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, badanie *Donohue 2013* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Donohue 2013* przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Donohue 2013*

<i>Donohue 2013 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, ze zdiagnozowaną POChP, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $< 0,7$ i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $\leq 70\%$ wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą lub innymi zaburzeniami układu oddechowego (niedobór α-1 antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, śródmiąższowa choroba płuc); • Pacjenci z istotnymi klinicznie niekontrolowanymi chorobami (w tym choroby układu sercowo-naczyniowego); • Pacjenci z odchyleniami od normy w wynikach badania EKG lub 24-godzinnego EKG metodą Holtera (klinicznie istotnymi); • Pacjenci z klinicznie istotnymi odchyleniami od normy w wynikach badań laboratoryjnych; • Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę*; • Pacjenci ze znaczącą alergią lub nadwrażliwością na leki antycholinergiczne, leki β-adrenergiczne lub substancje pomocnicze (stearynian magnezu lub laktozę) stosowane w urządzeniu inhalatora*; • Pacjenci hospitalizowani z powodu POChP lub zapalenia płuc w ciągu 12 tygodni przed skринingiem*; • Operacyjne zmniejszenie objętości płuc w ciągu 12 tygodni przed skринingiem*; • Pacjenci stosujący kortykosteroidy systemowe, antybiotyki w celu leczenia infekcji dróg oddechowych, silne inhibitory cytochromu P450 3A4, wysokie dawki wziewnych sterydów (> 1000 µg flutikazonu lub odpowiednika flutikazonu), inhibitory PDE4, tiotropium, doustne β2-mimetyki, SABA, LABA, ipratropium, wziewnie kromoglikan sodowy lub nedokromil sodowy bądź leki będące przedmiotem badania dla zdefiniowanych okresów czasu przed skринingiem*; • Pacjenci stosujący długoterminową tlenoterapię, trwającą 12 godz. lub więcej*; • Pacjenci regularnie stosujący nebulizację przy użyciu krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela*; • Pacjenci uczestniczący w ostrej fazie programu rehabilitacji oddechowej*; • Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków*; • Przynależność do danego ośrodka badawczego*; • Wcześniejsze stosowanie umeklidynium lub vilanterolu, oddzielnie lub w skojarzeniu, włączając skojarzenie z flutikazonem lub vilanterolem*.

* Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *clinicaltrials.gov* [2]

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Donohue 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Donohue 2013)

Parametr	Donohue 2013 (II A)	
	UMEC 62,5 µg	UMEC/VI 62,5/25 µg
Liczebność populacji, N	418	413
Wiek w latach, średnia (SD)	64,0 (9,16)	63,1 (8,71)
Płeć męska, n (%)	298 (71)	305 (74)
Płeć żeńska, n (%)	120 (29)	108 (26)
Aktualni palacze w czasie skriningu*, n (%)	207 (50)	203 (49)
Szacowana liczba paczko-lat, średnia (SD)	46,8 (27,03)	46,5 (25,8)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS, n (%)	219 (52)	212 (51)
FEV ₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD)	46,8 (13,39)	47,8 (13,19)
FEV ₁ /FVC po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD)	47,1 (11,47)	48,0 (11,42)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD [^] , n (%)	II	191 (46)
	III	172 (41)
	IV	54 (13)
Odwracalność obturacji oskrzeli po salbutamolu, średnia w % (SD)	13,9 (14,92)	13,9 (15,06)
Odwracalność obturacji oskrzeli po salbutamolu i ipratropium**, średnia w % (SD)	22,3 (18,51)	22,2 (18,82)
Pacjenci z odwracalnością obturacji oskrzeli po podaniu salbutamolu, n (%)	121 (29)	129 (31)
Pacjenci z odwracalnością obturacji oskrzeli po podaniu salbutamolu i ipratropium, n (%)	223 (54)	227 (56)

*Aktualni palacze: osoby palące w ciągu 6 miesięcy, [^]Charakterystyka stopnia ciężkości wg GOLD dotyczy 417 pacjentów z grupy UMEC oraz 412 pacjentów z grupy UMEC/VI; **Odwracalność oskrzeli po podaniu salbutamolu oraz ipratropium była definiowana, jako wzrost FEV₁ ≥12% i 0,2 L po podaniu obu leków

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż porównywane grupy pacjentów, były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych i klinicznych.

7.1.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (UMEC vs UMEC/VI) zastosowanych w badaniu *Donohue 2013*.

Tabela 27.
Charakterystyka interwencji (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	UMEC 62,5 µg	Umeklidynium przyjmowany raz na dobę w dawce 62,5 µg (dobowa dawka dostarczana: 55 µg), rano	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora DPI (Elipta)	24 tyg.
	UMEC/VI 62,5/25 µg	Umeklidynium/wilanterol przyjmowany raz na dobę w dawce 62,5/25 µg (dobowa dawka dostarczana: 55/22 µg), rano	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora DPI	

Badanie obejmowało: skrining (wizyta 1), 7-14 dniową fazę *run-in* dla pacjentów spełniających kryteria włączenia oraz 24-tygodniowy okres leczenia. Randomizację przeprowadzono w trakcie wizyty 2.

Podczas badania *Donohue 2013* dozwolone było stosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu (albuterolu). Ponadto, w czasie trwania badania było dozwolone stosowanie wGKS w stałej dawce ≤1000 µg/dzień flutikazonu bądź odpowiednika.

7.1.4. Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu *Donohue 2013* i sposoby oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych UMEC 62,5 µg vs UMEC/VI 62,5/25 µg (Donohue 2013)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Parametry spirometryczne – ocena funkcji płuc		
Wartość FEV₁ trough	Głównym (pierwszorzędowym) punktem końcowym jest parametr FEV ₁ , mierzony przy niskim stężeniu leku w organizmie w dwóch punktach czasowych: 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu dawki leku w dniu 168. Punkt końcowy oceniano po 169 dniach leczenia. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>).	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna)
Wartość FEV₁ peak	Wartość FEV ₁ peak mierzono przy najwyższym stężeniu leku, tj. w ciągu 0-6 godzin po zastosowaniu leku w określonym dniu terapii. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Pole pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁)	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV ₁ , zdefiniowany, jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV ₁ : oblicza się jako iloraz pola powierzchni pod krzywą (iloczyn kolejnych wartości FEV ₁ [w litrach] i czasu [w minutach]) i rzeczywistego czasu obserwacji chorego (w minutach) podczas badania spirometrycznego. Średnia ważona różnica (WM) dla FEV ₁ obliczana była w ciągu 0-6 godzin po zastosowaniu leku w określonym dniu terapii. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h	Liczba i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV ₁ (objętość powietrza wydmuchniętą z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu), względem wartości wyjściowej o ≥12% i ≥200 ml po 168 dniach leczenia, ocenianej w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 0-6 h po podaniu leku.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ trough o ≥ 0,1 L	Liczba i odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie efektu bronchodilatoryjnego wyrażonego, jako wzrost wartości FEV ₁ względem wartości początkowych o ≥100 ml w 169 dniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC trough)	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej po 169 dniach (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>).	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	W badaniu oceniono średnią końcową liczbę punktów wg wskaźnika TDI oceniającego stopień nasilenia duszności. Niniejszy wskaźnik składa się z 3 domen ocenianych w zakresie od -3 do 3 punktów: ➤ upośledzenie czynnościowe; ➤ trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego;	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	<p>➤ trudności związane z wysiłkiem.</p> <p>Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 punktów (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 - niskie nasilenie duszności).</p> <p>Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.</p> <p>Poprawę oznacza: wynik rosnący.</p>	
Odpowiedź na leczenie wg TDI	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję duszności po 24 tygodniach leczenia.</p> <p>Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.</p>	OR (95%CI) znamiennosc statystyczna
Ocena duszności wg SOBDA	<p>Kwestionariusz SOBDA służy do oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności. Składa się on z 13 codziennych czynności ocenianych w zakresie od 1 do 4 punktów (1 pkt. oznacza brak duszności, 4 pkt. – poważna duszność).</p> <p>Wynik całkowity mieści się w zakresie 1–4 punkty.</p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich zmian po 24 tygodniach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Poprawę oznacza: wynik malejący.</p>	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie istotnej klinicznie poprawy według kwestionariusza SOBDA zdefiniowanej, jako redukcja liczby punktów, o co najmniej 0,1 po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.</p>	OR(95%CI) znamiennosc statystyczna
Zaostrzenia POChP	<p>Zaostrzenie POChP definiowano, jako pogorszenie objawów POChP wymagające zastosowania interwencji terapeutycznej innej niż lek stosowany w ramach badania czy terapii ratunkowej salbutamolem. Jeśli istnieje konieczność zastosowania antybiotykoterapii, systemowo kortykosteroidów, i/lub hospitalizacji.</p> <p>W badaniu <i>Donohue 2013</i> analizowano częstość wystąpienia po 24 tyg. leczenia zaostrzeń POChP w trakcie leczenia (<i>on-treatment</i>) oraz po leczeniu (<i>post-treatment</i>).</p>	OR (95%CI) znamiennosc statystyczna
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	<p>Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia POChP podczas leczenia (<i>on-treatment</i>).</p> <p>W ocenie niniejszego punktu końcowego uwzględniono pacjentów wycofanych z leczenia z powodu zaostrzeń choroby lub wymagających leczenia doraźnego i/lub hospitalizacji.</p>	HR (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Stosowanie terapii ratunkowej	<p>Różnica średnich zmian w częstości stosowania leczenia doraźnego, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów/inhalacji salbutamolem podczas 24 tygodni terapii.</p> <p>Dodatkowo w ramach dodatkowej interwencji stosowano antybiotyki, GKS i/lub leczenie ratunkowe lub hospitalizację.</p>	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna
Jakość życia		
Jakość życia wg SGRQ	<p>Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 50 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.</p> <p>W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia.</p> <p>Poprawę oznacza: wynik malejący.</p>	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa jakości życia wg SGRQ	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano jako ≥ 4 punktową redukcję liczby punktów w niniejszej skali, w porównaniu do wartości wyjściowej.	OR(95%CI) znamiennosc statystyczna

7.1.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) przedstawiono w postaci:

- FEV₁ *trough* (wartość mierzona przy niskim stężeniu leku);
- FEV₁ *peak* (wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku).
- AUC FEV₁ pomiędzy punktami czasowymi 0-6 godz. po zastosowaniu preparatu.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ podczas 24 tygodniach leczenia;
UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L] (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (IIA)	Wartość FEV₁ <i>trough</i> (dzień 169)				
	UMEC 62,5 µg	418	0,119 [^] (0,26)	-0,05 (-0,09; -0,02)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	0,171 [^] (0,23)		
	Wartość FEV₁ <i>peak</i> (dzień 168)				
	UMEC 62,5 µg	418	0,226 [^] (0,28)	-0,09 (-0,13; -0,06)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	0,320 [^] (0,27)		
	Pole pod krzywą AUC_{0-6h} (FEV₁) (dzień 168)				
	UMEC 62,5 µg	418	0,151 [^] (0,26)	-0,09 (-0,13; -0,06)	Wysoka
UMEC/VI 62,5/25 µg	413	0,243 [^] (0,26)			

[^]Obliczone przez autorów badania metodą LSM (*least squares mean*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs UMEC/VI) odnotowano istotne statystycznie różnice w wartościach parametrów: *trough* FEV₁, *peak* FEV₁ oraz wartości pola pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁) podczas 24 tygodni leczenia na korzyść komparatora (UMEC/VI).

7.1.4.2. Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h

W badaniu *Donohue 2013* analizowano odsetki pacjentów, u których obserwowano wzrost parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L wraz z obliczonymi parametrami OR, RB, NNH; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNH (95%CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	UMEC 62,5 µg	418	207 (50)	0,64 (0,48; 0,85)	0,82 (0,72; 0,93)	10 (6; 24)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	250 (61)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia wynosi 0,64 (95% CI: 0,48; 0,85), co oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych UMEC stanowi 64% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI.

Obliczona korzyść względna dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,82 (95% CI: 0,72; 0,93). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia w grupie leczonej UMEC stanowi 82% tego prawdopodobieństwa w grupie UMEC/VI. Obliczona wartość parametru NNH wynosi 10 (95% CI: 6; 24). W związku z tym lecząc 10 pacjentów UMEC zamiast UMEC/VI przez okres 24 tygodni u jednego pacjenta nie uda się uzyskać wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia.

7.1.4.3. Wzrost FEV₁ *trough* o $\geq 0,1$ L

W badaniu *Donohue 2013* analizowano odsetki pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia (dzień 169) nastąpił wzrost parametru *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV₁ o ≥0,1 L wraz z obliczonym ilorazem szans; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	177 (43)	0,77 (0,59; 1,02)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	201 (49)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wzrostu parametru *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej o ≥0,1 L.

7.1.4.4. Natężona pojemność życiowa (FVC *trough*)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC *trough*) wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrze *trough* FVC (mierzone przy najniższym stężeniu leku) po 24 tyg. leczenia (dzień 169), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Różnice średnich zmian: FVC *trough* po 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L] (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	0,188 [^] (0,42)	-0,07 (-0,13; -0,02)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	0,262 [^] (0,42)		

[^]Obliczone przez autorów badania metodą LSM (*least squares mean*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian dla parametru FVC, mierzonego przy najniższym stężeniu leku wynosi (*trough*) wynosi -0,07 (95%CI: -0,13; -0,02). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI.

7.1.4.5. Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI

Zmiany nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (*focal score*) oceniono w badaniu Donohue 2013, po 24 tygodniach obserwacji (dzień 168).

Wyniki zostały wyrażone jako średnia końcowa liczba punktów wg TDI w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Nasilenie duszności według wskaźnika TDI po 24 tygodniach leczenia; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	2,2 [^] (3,27)	-0,2 (-0,64; 0,24)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	2,4 [^] (3,25)		

[^]Obliczone przez autorów badania metodą LSM (*least squares mean*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg TDI wynosi -0,2 (95% CI: -0,64; 0,24). Uzyskana różnica nie jest istotna klinicznie oraz statystycznie.

7.1.4.6. Odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI

W badaniu *Donohue 2013* oceniono proporcje pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia (dzień 168) wystąpiła istotna klinicznie poprawa w zakresie nasilenia duszności wg TDI (TDI *focal score*), zdefiniowana jako zmiana o ≥ 1 pkt.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg wskaźnika TDI zestawiono w tabeli.

Tabela 34.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie według wskaźnika TDI po 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	207 (53)**	0,81 (0,61; 1,08)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	226 (58)**		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane pochodzące z publikacji Donohue 2013

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg TDI jest zbliżony pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących UMEC oraz grupą leczoną UMEC/VI (53% vs 58%).

Obliczony dla omawianego punktu końcowego (TDI ≥ 1 pkt.) iloraz szans wynosi 0,81 (95% CI: 0,61; 1,08) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.4.7. Ocena duszności wg skali SOBDA

W próbie klinicznej *Donohue 2013* oceniano nasilenie duszności za pomocą skali SOBDA (*Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire*, skala oceny duszności podczas

wykonywania codziennych aktywności).

W poniższej tabeli przedstawiona została średnia zmiana liczby punktów uzyskanych po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.

Tabela 35.
Różnice średnich zmian w zakresie oceny duszności w skali SOBDA; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-0,16 [^] (0,59)	0,07 (-0,01; 0,15)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	-0,23 [^] (0,59)		

[^]Obliczone przez autorów badania metodą LSM (*least squares mean*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych (UMEC/VI) uzyskano nieznacznie wyższą niż w grupie UMEC redukcję liczby punktów w skali SOBDA, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (-0,23 vs -0,16 pkt.) Obliczona różnica średnich zmian dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,07 (95% CI: -0,01; 0,15) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.4.8. Klinicznie istotna poprawa wg skali SOBDA

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano klinicznie istotną poprawę w skali SOBDA, oceniającej nasilenie duszności podczas 24 tygodni leczenia. Klinicznie istotna poprawa w skali SOBDA została zdefiniowana, jako zmiana o $\geq 0,1$ pkt.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg skali SOBDA podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	112 (30)**	0,88 (0,65; 1,20)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	121 (32)**		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane pochodzące z publikacji Donohue 2013

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę w zakresie nasilenia duszności o $\geq 0,1$ pkt. wg skali SOBDA.

Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,88 (95% CI: 0,65; 1,20) i jest nieistotny statystycznie.

7.1.4.9. Zaostrzenia POChP

W badaniu *Donohue 2013* analizowano częstość wystąpienia zaostrzeń POChP w trakcie (*on-treatment*) oraz po 24 tygodniach terapii (*post-treatment*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby w trakcie (*on-treatment*) oraz po leczeniu (*post-treatment*); UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Obserwacja	Interwencja	N	n (%)	Liczba zaostrzeń	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	W trakcie leczenia §	UMEC 62,5 µg	418	33 (8)	35	1,13 (0,68; 1,90)	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	27 (7)	29		
	Po leczeniu §	UMEC 62,5 µg	418	2 (<1)	2	1,93 (0,20; 18,58)#	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	1 (<1)	1		

§Dane zaczerpnięte z rekordu z bazy *GSK Clinical Study Register* [3]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych UMEC odnotowano wystąpienie 35 zaostrzeń choroby u 8% pacjentów w porównaniu z 29 zaostrzeniami obserwowanymi u 7% pacjentów leczonych UMEC/VI.

W okresie po leczeniu (*post-treatment*) u 2 pacjentów (<1%) z grupy UMEC odnotowano wystąpienie 2 zaostrzeń choroby. Natomiast w grupie pacjentów z grupy kontrolnej liczba zaostrzeń była zbliżona i wynosiła 1 (odnotowana u 1 pacjenta [<1%]).

Obliczone ilorazy szans dla analizowanego punktu końcowego są nieistotne statystycznie.

7.1.4.10. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

W badaniu *Donohue 2013* analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia. Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego przedstawiono w postaci hazardu względnego wraz z 95% przedziałem ufności.

Tabela 38.
Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do zaostrzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI)*, p	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	b.d.	1,25 (0,77; 2,0) p=0,391	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	b.d.		

*Obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z rekordu z bazy *GSK Clinical Study Register* [3]

Hazard względny dla analizowanego punktu końcowego wynosi 1,25 (95% CI: 0,769; 2) i jest nieistotny statystycznie (p=0,391).

7.1.4.11. Stosowanie terapii ratunkowej

W badaniu *Donohue 2013* analizowano zmianę w częstości stosowania leków ratunkowych – salbutamolu, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów.

Tabela 39.
Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L] (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-1,7 (3,27)**	0,6 (0,16; 1,04)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	-2,3 (3,25)**		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*)

Dobowa częstość stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) została ograniczona w obu analizowanych grupach pacjentów (UMEC/VI vs UMEC). Obliczona różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych wynosi 0,6 (95% CI: 0,16; 1,04) i jest znamienne statystycznie na korzyść UMEC/VI.

7.1.4.12. Jakość życia wg SGRQ

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*).

Ocena jakości życia według kwestionariusza SGRQ została przedstawiona, jako średnia zmiana w liczbie punktów w ww. skali po 24 tyg. leczenia (dzień 168) względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione średnie są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego.

Tabela 40.

Różnica średnich zmian w zakresie poprawy jakości życia wg SGRQ po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)*	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L] (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-7,25 [^] (15,4)	0,82 (-1,26; 2,90)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	-8,07 [^] (15,2)		

[^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nieznacznie wyższą redukcję w liczbie punktów wg kwestionariusza SGRQ podczas 24 tygodni leczenia obserwowano wśród pacjentów leczonych UMEC/VI (-8,07 pkt.) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących UMEC (-7,25 pkt.).

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian wynosi 0,82 pkt. (95% CI: -1,26; 2,9) i jest nieistotna statystycznie.

7.1.4.13. Poprawa jakości życia w SGRQ

Autorzy badania Donohue 2013 oceniali jakość życia pacjentów w skali SGRQ po 24-tygodniowym okresie leczenia. Klinicznie istotna poprawa jakości życia pacjentów została zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 4 punktowego spadku liczby punktów w skali SGRQ względem wartości wyjściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dotyczące wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia.

Tabela 41.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥4 pkt.) w jakości życia (SGRQ); UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	172 (44)**	0,84 (0,63; 1,11)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	188 (49)**		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane pochodzące z publikacji Donohue 2013

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ był wyższy w grupie leczonej UMEC/VI (49%) w porównaniu do grupy stosującej UMEC (44%).

Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt.) w jakości życia (SGRQ) po 24 tyg. leczenia wynosi 0,84 (95% CI: 0,63; 1,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Donohue 2013* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (UMEC w dawce 62,5µg vs UMEC/VI w dawce 62,5/25 µg) po 24-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów, z powodu wycofania zgody, utrata z okresu obserwacji);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 3\%$ pacjentów (TEAEs);
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

Analizę bezpieczeństwa dla następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane analizowano podczas, jak również po leczeniu. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane po leczeniu (*post-treatment* AEs) zostały zdefiniowane jako zdarzenia, które wystąpiły po co najmniej dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

7.1.5.1. Zgony

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego podczas 24 tyg. okresu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-tyg. okresu leczenia; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	3 (0,72)	0,99 (0,20; 4,92)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	3 (0,73)		

*Obliczono metodą Peto

W czasie badania Donohue 2013 zmarło po 3 pacjentów w grupie leczonej UMEC oraz w grupie leczonej UMEC/VI. Przyczyną zgonów w grupie pacjentów otrzymujących UMEC były: POChP/ostra niewydolność oddechowa, nagła śmierć, zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz zapalenie otrzewnej. Natomiast w grupie leczonej UMEC/VI: zaostrzenie POChP/ostra niewydolność oddechowa, zapalenie mięśnia sercowego, jeden z pacjentów zmarł z przyczyn nieznanych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia wynosi 0,99 (95% CI: 0,20; 4,92). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

7.1.5.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

W próbie klinicznej Donohue 2013 analizowano częstość utraty pacjentów z badania ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	94 (22)	1,19 (0,84; 1,69)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	81 (20)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane powyżej wskazują, że częstość utraty pacjentów z badania ogółem była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (22% vs 20%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,19 (95% CI: 0,84; 1,69) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.5.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Liczbę, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Liczbę, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	UMEC 62,5 µg	418	34 (8)	1,5 (0,84; 2,72)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	23 (6)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość utraty pacjentów z leczenia oraz obserwacji z powodu zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (8% vs 6%).

Obliczony iloraz szans wynosi 1,5 (95% CI: 0,84; 2,72) i jest nieistotny statystycznie.

7.1.5.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano utratę pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Liczbę, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Liczbę, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	UMEC 62,5 µg	418	20 (5)	0,99 (0,5; 1,97)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	20 (5)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wynosi 0,99 (95% CI: 0,5; 1,97). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.5.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	7 (2)	1,15 (0,39; 3,45)**	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	6 (1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs UMEC/VI) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu (2% vs 1%).

7.1.5.6. Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów

Niniejsze kryteria obejmowały:

- ✓ Nieprawidłowości w wynikach EKG;
- ✓ Nieprawidłowości w wynikach badania pracy serca metodą Holter;
- ✓ Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	13 (3)	0,85 (0,37; 1,95)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	15 (4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,85 (95% CI: 0,37; 1,95). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

7.1.5.7. Utrata z badania z powodu wycofania zgody

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	UMEC 62,5 µg	418	20 (5)	1,33 (0,64; 2,84)	Wysoka
	UMEC/VI 62,5/25 µg	413	15 (4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs UMEC/VI) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody. Obliczony iloraz szans wynosi 1,33 (95% CI: 0,64; 2,84).

7.1.5.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Donohue 2013* analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs), które wystąpiły w trakcie leczenia (*on-treatment* SAEs), jak również, które wystąpiły po leczeniu (*post-treatment* SAEs). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane po leczeniu (*post-treatment* AEs) zostały zdefiniowane jako zdarzenia, które wystąpiły po co najmniej dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	W trakcie leczenia	UMEC 62,5 µg	418	27 (6)	1,29 (0,69; 2,44)	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	21 (5)		
	Po leczeniu	UMEC 62,5 µg	418	5 (1)	2,49 (0,48; 12,90)	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	2 (0,5*)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zarówno w trakcie, jak i po leczeniu była zbliżona. Obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

7.1.5.9. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Donohue 2013* przedstawiono dane dotyczące występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2].

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5 µg [N = 418]	UMEC/VI 62,5/25 µg [N = 413]	OR (95% CI)*	GRADE
	n (%)	n (%)		
Choroba niedokrwienna serca	2 (0,48)	0	7,32 (0,46; 117,21)^	Wysoka
Migotanie przedsionków	1 (0,24)	1 (0,24)	1,0 (0,06; 15,82)	Wysoka
Zawał mięśnia sercowego	0	2 (0,48)	0,13 (0,008; 2,14)^	Wysoka
Niestabilna dławica piersiowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Bradykardia	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Tachykardia	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Zaburzenia wyrostka robaczkowego	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Biegunka	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Krwotok w żołądku	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Przepuklina pachwinowa	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Niewielka niedrożność jelit	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	2 (0,48)	0	7,32 (0,46; 117,21)^	Wysoka
Kolka żółciowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Kamica żółciowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Zapalenie oskrzeli	0	2 (0,48)	0,13 (0,008; 2,14)^	Wysoka
Zapalenie płuc	0	2 (0,48)	0,13 (0,008; 2,14)^	Wysoka
Zakaźne zaostrzenie POChP	2 (0,48)	0	7,32 (0,46; 117,21)^	Wysoka
Zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>)	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka

Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5 µg [N = 418]	UMEC/VI 62,5/25 µg [N = 413]	OR (95% CI)*	GRADE
	n (%)	n (%)		
Gangrena	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Zakażenie płuc	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Zakażenie gronkowcem	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Złamanie kości udowej	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Złamanie kostki	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Wydłużenie odstępu QT podczas badania EKG	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Zwiększenie stężenia troponiny	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Brak zrostu złamania	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Gruzołak okrężnicy	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Rak trzonu macicy stopnia III	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Nowotwór złośliwy płuc	0	1 (0,24)	0,13 (0,003; 6,74)^	Wysoka
Zapalenie mózgu	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Utrata przytomności	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Ostra niewydolność nerek	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Kolka nerkowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Łagodny rozrost gruczołu krokowego	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
POCHP	12 (2,87)	7 (1,69)	1,74 (0,62; 5,25)	Wysoka
Niewydolność oddechowa	1 (0,24)	2 (0,48)	0,5 (0,04; 5,46)	Wysoka
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Krwawienie z nosa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka
Kwasica oddechowa	1 (0,24)	0	7,30 (0,14; 367,98)^	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania wszystkich analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska. Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs UMEC/VI) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia analizowanych powyżej, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Można zatem wnioskować, że podczas 24-tyg. okresu leczenia porównywane interwencje (UMEC vs UMEC/VI) charakteryzuje zbliżony profil bezpieczeństwa.

7.1.5.10. Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), które wystąpiły w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs), jak również po leczeniu (*post-treatment* AEs). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane po leczeniu (*post-treatment* AEs) zostały zdefiniowane jako zdarzenia, które wystąpiły po co najmniej dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

Tabela 51.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz po leczeniu; UMEC vs UMEC/VI (*Donohue 2013*)

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<i>Donohue 2013</i> (II A)	W trakcie leczenia	UMEC 62,5 µg	418	216 (52)	1,01 (0,77; 1,34)*	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	212 (51)		
	Po leczeniu	UMEC 62,5 µg	418	15 (4)	1,5 (0,62; 3,78)*	Wysoka
		UMEC/VI 62,5/25 µg	413	10 (2)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem zarówno w trakcie, jak również po zakończeniu leczenia.

7.1.5.11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Autorzy badania *Donohue 2013* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (UMEC) lub kontrolnej (UMEC/VI) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), występujących u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; UMEC vs UMEC/VI (Donohue 2013)

Zdarzenie niepożądane	UMEC 62,5 µg [N = 418]	UMEC/VI 62,5/25 µg [N = 413]	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
	n (%)	n (%)			
Ból głowy	32 (8)	35 (8)	0,90 (0,52; 1,52)	-	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	29 (7)	39 (9)	0,71 (0,42; 1,21)	-	Wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	21 (5)	13 (3)	1,63 (0,77; 3,59)	-	Wysoka
Kaszel	16 (4)	6 (1)	2,70 (1,05; 6,97)	50 (25; 125)	Wysoka
Ból gardła	6 (1)	13 (3)	0,45 (0,17; 1,19)	-	Wysoka
Ból pleców	8 (2)	13 (3)	0,6 (0,21; 1,58)	-	Wysoka
POChP	12 (3)	7 (2)	1,71 (0,61; 5,19)	-	Wysoka
Bóle stawów	12 (3)	4 (<1)	3,02 (0,97; 9,45)	-	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano niską częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym podczas 24-tygodniowego okresu leczenia były: ból głowy, którego częstość występowania była taka sama w obu analizowanych grupach (8%) oraz zapalenie nosogardzieli, którego częstość występowania była zbliżona pomiędzy grupami (7% vs 9%). Pomiedzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (UMEC vs UMEC/VI) odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia kaszlu. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych UMEC/IV.

7.2. Efektywność kliniczna tiotropium w porównaniu z umeclidyniowym bromkiem /wilanterolem podczas 24 tygodni leczenia

7.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badanie kliniczne, umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla umeclidynium (UMEC), stosowanego w dawce 62,5µg z tiotropium 18 µg w leczeniu pacjentów z POChP.

W odnalezionych próbach klinicznych porównano efektywność kliniczną tiotropium 18µg z UMEC/VIL 62,5/25µg (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) podczas 24 tygodni leczenia.

W badaniu *Decramer 2014a* oraz *Decramer 2014b* uczestniczyli dodatkowo pacjenci leczeni UMEC/VIL w dawce 125/25µg oraz VIL w dawce 25µg. Niniejsze interwencje nie stanowiły jednak przedmiotu niniejszej analizy.

Tabela 53.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)

Badanie		<i>Decramer 2014a (II A)</i>	<i>Decramer 2014b (II A)</i>	<i>Maleki-Yazdi 2014 (IIA)</i>
Ocena w skali Jadad		3*	3*	3
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, przeprowadzono w oparciu o technikę podwójnej imitacji (<i>double dummy</i>), podtyp IIA		
	Opis randomizacji	Zastosowano randomizację blokową w stosunku 1:1:1:1, bez stratyfikacji z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5 Liczba bloków wyniosła 8. Dostęp do kodów randomizacji (<i>allocation concealment</i>) miał wyłącznie autoryzowany personel pakujący i dostarczający preparaty. Pacjenci oraz badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji. Pozostały one tajne do momentu zakończenia badania i zgromadzenia wszystkich wyników. Utajnienie kodów randomizacji - zachowano.	Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5. Utajnienie kodów randomizacji - zachowano.	
	Zaślepienie	Procedura <i>double blind</i> , z wyjątkiem ramienia TIO. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.	Nie zastosowano zaślepienia próby dla ramienia TIO. <i>Double-blind</i> - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oraz	

Badanie	Decramer 2014a (II A)	Decramer 2014b (II A)	Maleki-Yazdi 2014 (IIA)
			analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>		<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”) <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV₁ mierzona przy najwyższym stężeniu leku („peak”); Pole pod krzywą AUC_{0-6h} (FEV₁); Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia; Wartość parametru <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L; Natężona pojemność życiowa FVC <i>trough</i>; Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI; Odpowiedź na leczenie wg TDI; Ocena duszności wg SOBDA; Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA; Zaostrzenia POChP; Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; Stosowanie terapii ratunkowej; Jakość życia wg SGRQ; Poprawa jakości życia wg SGRQ; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów, z powodu wycofania zgody); Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu); Zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu). <p>Analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji, umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej UMEC vs TIO przez wspólną grupę kontrolną (UMEC/VI).</p>		
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Populacja ITT	Nie zachowano		Zachowana
Utrata pacjentów z badania	31 pacjentów w grupie TIO (15%) i 31 w grupie UMEC/VI 62,5/25µg (15%)	39 pacjentów w grupie TIO (18%) i 54 w grupie UMEC/VI 62,5/25µg (25%)	63 TIO (14%) oraz 53 (12%) w grupie UMEC/VI 62,5/25µg
Źródła finansowania	<i>GlaxoSmithKline</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>
Publikacje	<i>Decramer 2014a</i>	<i>Decramer 2014b</i>	<i>Maleki-Yazdi 2014</i>
Identyfikator badania	NCT 01316900	NCT 01316913	NCT 01777334

*Ocena wiarygodności badania dla porównania TIO vs UMEC/VI

7.2.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* (podtyp IIA) bezpośrednio porównano efektywność kliniczną TIO vs UMEC/VI w leczeniu pacjentów ≥ 40 roku życia, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Wszystkie odnalezione badania kliniczne są randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Należy zaznaczyć, iż we wszystkich trzech badaniach klinicznych włączonych do analizy wśród pacjentów leczonych tiotropium nie zastosowano zaślepienia próby.

W badaniach *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* zastosowano randomizację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych z wykorzystaniem systemu RANDALL wersja 2.5.

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu uwzględniono informację dotyczącą utajnienia kodu randomizacji. Zdaniem autorów przeglądu przeprowadzono go prawidłowo.

Procedura dotycząca rodzaju interwencji (z wyjątkiem TIO) wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*) oraz pacjentami i analitykami/badaczami zajmującymi się opracowaniem danych w badaniu *Maleki-Yazdi 2014*.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*) w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT (wyniki dla punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem zmodyfikowanej analizy ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku). W badaniu *Maleki-Yazdi 2014* analiza ITT została zachowana.

We wszystkich analizowanych próbach klinicznych leczenie trwało 24 tygodnie. Okres obserwacji po zakończeniu terapii wynosił 7 dni (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*).

Aby pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi z 90% mocą testu wykazać różnice w zakresie parametru FEV₁ o 0,1L niezbędne jest włączenie i ocena wyników u 94 pacjentów w każdej z grup. W celu wykazania pomiędzy grupami różnic w zakresie parametru FEV₁ o 0,1L z 98% mocą testu niezbędne jest włączenie i ocena wyników u 146 pacjentów w każdej grupie. Oszacowano, iż w trakcie 24 tygodni leczenia wskaźnik utraty pacjentów z badania będzie wynosił około 30% w związku z powyższym do każdej z ocenianych grup terapeutycznych niezbędne jest włączenie 208 pacjentów (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*).

Aby pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów wykazać różnice w zakresie parametru FEV₁ *trough* na poziomie 0,06L z 90% mocą testu niezbędne jest włączenie 337 pacjentów do każdej z ocenianych grup terapeutycznych. Oszacowano, iż w trakcie 24 tygodni leczenia wskaźnik utraty pacjentów z badania będzie wynosił około 25% w związku z powyższym do każdej z ocenianych grup terapeutycznych niezbędne jest włączenie 450 pacjentów (*Maleki-Yazdi 2014*).

Zdaniem autorów przeglądu wszystkie badania włączone do analizy zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią.

W procesie oceny wiarygodności badań *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Niniejsze badania otrzymały 3 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali JADAD co oznacza, iż badania cechuje średnia wiarygodność.

Po uwzględnieniu okresów leczenia, charakterystyki populacji oraz przeanalizowaniu metodologii wszystkich badań (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*) autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy wyników.

Celem przeprowadzenia metaanalizy wyników TIO w dawce 18µg vs UMEC/VI w dawce 62,5/25µg jest wykonanie pośredniego porównania bromku umeklidyniowego z tiotropium przez wspólną grupę referencyjną (UMEC/VI). W związku z powyższym analizę efektywności klinicznej (TIO vs UMEC/VI) przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie punktów umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z bromkiem umeklidyniowym przez wspólną grupę referencyjną.

7.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* przedstawiono poniżej.

Tabela 54.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*)

<i>Decramer 2014a (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu; • POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV_1/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $< 0,7$ i z FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $\leq 70\%$ wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności; • Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub wysterylizowane.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem; • Pacjenci sklasyfikowani jako B lub D wg kryteriów GOLD; • Inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc), • Ciąża; • Zdiagnozowana astma; • Inne kliniczne nieprawidłowości w oparciu o RTG lub TK w związku z chorobą;

	<ul style="list-style-type: none"> • Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skriningiem do badania; • Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG; • Farmakoterapia np. salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii; • Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwocholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergycznymi innymi niż dozwolone w badaniu.
Decramer 2014b (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu; • POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $< 0,7$ i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $\leq 70\%$ wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności; • Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub wysterylizowane.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem; • Pacjenci sklasyfikowani jako B lub D wg kryteriów GOLD; • Astma lub inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc), • Ciąża; • Inne kliniczne nieprawidłowości w oparciu o RTG lub TK w związku z chorobą; • Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skriningiem do badania; • Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG; • Farmakoterapia np. salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii; • Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwocholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergycznymi innymi niż dozwolone w badaniu.
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamolu) $< 0,7$ i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterol/salbutamolu) $\leq 70\%$ wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności; • Kobiety niebędące w wieku rozrodczym lub wysterylizowane;
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Astma; • Ciąża; • Inne zaburzenia układu oddechowego (np. niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc), • Inne istotne klinicznie, występujące obecnie lub stwierdzone w wywiadzie choroby układu sercowo-naczyniowego, neurologiczne, psychiatryczne, choroby wątroby i nerek, immunologiczne, choroby układu hormonalnego, nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych związane z /lub uprzednią remisją nowotworu w ciągu < 5 lat; • Stwierdzona w wywiadzie alergia, nadwrażliwość na leki przeciwocholinergiczne, beta blokery, laktozę lub stearynian magnezu, jaskra, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, nebulizacja preparatami antycholinergycznymi innymi niż

	<p>dozwolone w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem; • Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed skринingiem do badania; • Istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG; • Farmakoterapia np. albuterol/ salbutamol w ciągu 4 h przed wykonaniem spirometrii;
--	--

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*)

Parametr		<i>Decramer 2014a</i> (II A)		<i>Decramer 2014b</i> (II A)		<i>Maleki-Yazdi 2014</i> (II A)	
		TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg	TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg	TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg
Liczebność populacji, N		208	212	215	217	451	454
Średni wiek w latach, (SD)		62,6 (9,4)	63 (8,7)	65,2 (8,3)	65,0 (8,6)	62,7 (8,50)	61,9 (8,41)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	140 (67)	148 (70)	153 (71)	140 (65)	303 (67)	310 (68)
Stopień zaawansowania choroby wg GOLD	II	96 (46)	104 (49)	103 (48)	106 (49)	190 (42)	185 (41)
	III	87 (42)	85 (40)	83 (48)	83 (38)	206 (46)	207 (46)
	IV	23 (11)	22 (10)	28 (13)	27 (12)	55 (12)	62 (14)
	Brak danych	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	bd	bd
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		41,9 (24,4)	44,8 (27,7)	54,0 (31,6)	47,8 (26,1)	44,4 (25,03)	44,1 (24,44)
Liczba pacjentów palących (%)		99 (48)	98 (46)	102 (47)	92 (42)	243 (54)	270 (59)
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy (%)		93 (45)	93 (44)	115 (53)	103 (47)	237 (53)	247 (54)
Średnia liczba wziewów albuterolu/salbutamolu na dobę (SD)		bd	bd	bd	bd	3,2 (3,16)	3,3 (3,37)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu salbutamolu w litrach (SD)		bd	bd	bd	bd	1,41 (0,503)	1,41 (0,485)
Średnia wartość naleźnej FEV ₁ po salbutamolu w % (SD)		47,8 (13,4)	48,0 (12,9)	47,4 (13,1)	47,7 (13,5)	46,5 (12,76)	46,2 (13,02)
Średnia procentowa odwracalność obturacji po salbutamolu (SD)		10,8 (13,6)	12,4 (15,0)	15,5 (15,56)	14,9 (15,0)	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji w litrach po salbutamolu (SD)		bd	bd	bd	bd	0,15 (0,155)	0,15 (0,150)

Parametr	Decramer 2014a (II A)		Decramer 2014b (II A)		Maleki-Yazdi 2014 (II A)	
	TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg	TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg	TIO 18µg	UMEC/VI 62,5/25 µg
Średnia procentowa odwracalność obturacji po salbutamolu/ipratropium (SD)	19,5 (18,8)	21,1 (19,4)	23,1 (20,1)	24,0 (19,1)	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji w litrach po salbutamolu (SD)	bd	bd	bd	bd	0,25 (0,203)	0,25 (0,199)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po salbutamolu w % (SD)	48,342 (11,86)	47,673 (11,05)	45,804 (11,65)	46,232 (11,85)	47,40 (10,92)	47,82 (10,78)

7.2.4. Charakterystyka interwencji

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

Tabela 56.
Charakterystyka interwencji (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Lek	Dawkowanie		Forma podania leku	Dodatkowe leczenie	Okres leczenia
		Dawka przyjmowana	Dawka dostarczana			
Decramer 2014a (II A)	TIO	18 µg raz na dobę	10 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, HandiHaler	Salbutamol, GKS w stałych dawkach (FLU*≤1000µg/dobę lub jego odpowiednik)	24 tyg.
	UMEC/VI	62,5 /25 µg raz na dobę	55/22 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, Ellipta	Salbutamol, GKS w stałych dawkach (FLU*≤1000µg/dobę lub jego odpowiednik)	
Decramer 2014b (II A)	TIO	18 µg raz na dobę	10 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, HandiHaler	Salbutamol, GKS w stałych dawkach (FLU*≤1000µg/dobę lub jego odpowiednik)	24 tyg.
	UMEC/VI	62,5 /25 µg raz na dobę	55/22 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, Ellipta	Salbutamol, GKS w stałych dawkach (FLU*≤1000µg/dobę lub jego	

Badanie	Lek	Dawkowanie		Forma podania leku	Dodatkowe leczenie	Okres leczenia
		Dawka przyjmowana	Dawka dostarczana			
					odpowiednik)	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO	18 µg raz na dobę	10 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, HandiHaler	Salbutamol, GKS w stałej dawce, mukolityki, tlenoterapia	24 tyg.
	UMEC/VI	62,5 /25 µg raz na dobę	55/22 µg	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI, Ellipta	Salbutamol, GKS w stałej dawce, mukolityki, tlenoterapia	

*Flutikazon

7.2.5. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*).

Do udziału w analizowanych próbach klinicznych zakwalifikowano pacjentów ≥ 40 roku życia, u których rozpoznano POChP w stopniu zaawansowania II-IV zgodnie z kryteriami GOLD.

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) są zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Wszystkie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków.

Zastosowany w badaniach okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) głównym punktem końcowym oceniającym efektywność kliniczną porównywanych interwencji była wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

7.2.6. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy statystycznej dla UMEC w dawce 62,5µg vs TIO 18µg przez wspólną grupę referencyjną, czyli UMEC/VI 62,5/25µg.

Charakterystykę analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; TIO vs UMEC/VI (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Parametry spirometryczne – ocena funkcji płuc		
Wartość FEV₁ trough	Głównym (pierwszorzędownym) punktem końcowym jest parametr FEV ₁ , mierzony przy niskim stężeniu leku w organizmie w dwóch punktach czasowych: 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu dawki leku w dniu 169. Punkt końcowy oceniano po 169 dniach leczenia. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>)	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna
Wartość FEV₁ (peak)	Punkt końcowy analizowano w ciągu 0- 6 godzin po zastosowaniu leku. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach.	MD (95% CI), Znamiennosc statystyczna (p)
Pole pod krzywą AUC (0-6h) (FEV₁)	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV ₁ , zdefiniowany, jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV ₁ : oblicza się jako ilorz pola powierzchni pod krzywą (iloczyn kolejnych wartości FEV ₁ [w litrach] i czasu [w minutach]) i rzeczywistego czasu obserwacji chorego (w minutach) podczas badania spirometrycznego. Średnia ważona różnica WM FEV ₁ obliczana była w ciągu 0-6 godzin po zastosowaniu leku w określonym dniu. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h	Liczba i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV ₁ (objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu), względem wartości wyjściowej o ≥12% i ≥200 ml w dowolnym punkcie czasowym w przedziale 0-6 h po podaniu leku.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ trough o ≥ 0,1 L	Liczba i odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie efektu bronchodilatacyjnego wyrażonego, jako wzrost wartości FEV ₁ względem wartości początkowych o ≥100 ml w 169 dniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC trough)	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej po 169 dniach (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>).	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	W badaniu oceniono średnią końcową liczbę punktów wg wskaźnika TDI oceniającego stopień nasilenia duszności. Niniejszy wskaźnik składa się z 3 domen ocenianych w zakresie od -3 do 3 punktów: <ul style="list-style-type: none"> ➤ upośledzenie czynnościowe; ➤ trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego; ➤ trudności związane z wysiłkiem. Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 punktów	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	(-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 - niskie nasilenie duszności). Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt. Poprawę oznacza: wynik rosnący.	
Odpowiedź na leczenie wg TDI	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję duszności po 24 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.	OR (95%CI) znamiennosc statystyczna
Ocena duszności wg SOBDA	Kwestionariusz SOBDA służy do oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności. Składa się on z 13 codziennych czynności ocenianych w zakresie od 1 do 4 punktów (1 pkt. oznacza brak duszności, 4 pkt. – poważna duszność). Wynik całkowity mieści się w zakresie 1–4 punkty. Wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich zmian po 24 tygodniach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej. Poprawę oznacza: wynik malejący.	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie istotnej klinicznie poprawy według kwestionariusza SOBDA zdefiniowanej, jako redukcja liczby punktów, o co najmniej 0,1 po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	OR(95%CI) znamiennosc statystyczna
Zaostrzenia POChP	Zaostrzenie POChP definiowano, jako ostre pogorszenie objawów POChP wymagające zastosowania interwencji terapeutycznej innej niż lek stosowany w ramach badania czy terapii ratunkowej salbutamolem/albuterolem. Jeśli istnieje konieczność zastosowania antybiotykoterapii, systemowo kortykosteroidów i/lub hospitalizacji. W badaniu <i>Donohue 2013</i> analizowano częstość wystąpienia po 24 tyg. leczenia zaostrzeń POChP w trakcie leczenia (<i>on-treatment</i>) oraz po leczeniu (<i>post-treatment</i>).	OR (95%CI) znamiennosc statystyczna
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia POChP podczas leczenia(<i>on-treatment</i>).	HR (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Stosowanie terapii ratunkowej	Różnica średnich zmian w częstości stosowania leczenia doraźnego, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów/inhalacji salbutamolem podczas 24 tygodni terapii. Dodatkowo w ramach dodatkowej interwencji stosowano antybiotyki, GKS i/lub leczenie ratunkowe lub hospitalizację.	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna
Jakość życia		
Jakość życia wg SGRQ	Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 50 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia. Poprawę oznacza: wynik malejący.	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Poprawa jakości życia wg SGRQ	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano	OR(95%CI) znamiennosc statystyczna

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	jako ≥ 4 punktową redukcję liczby punktów w niniejszej skali, w porównaniu do wartości wyjściowej.	

7.2.6.1. Wartość FEV₁ trough

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najniższym stężeniu leku (*trough*) po zakończeniu 24 tygodni leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono poniżej.

Tabela 58.
Różnica średnich zmian w wartościach parametru FEV₁ *trough* podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

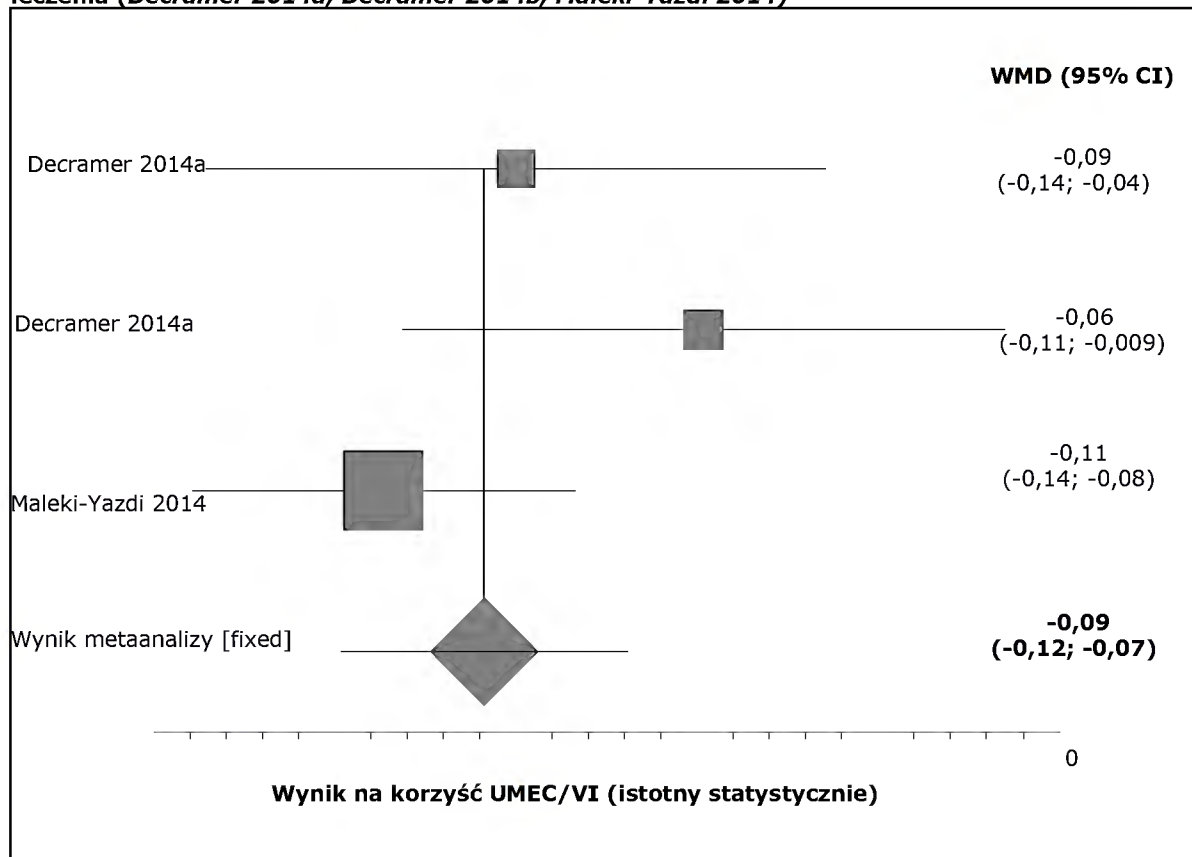
Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana wartości FEV ₁ <i>trough</i> po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	0,121 (0,0190 [^] /0,271)*	-0,09 (-0,14;-0,04)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	0,211 (0,018 [^] /0,259)*	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0,149 (0,018 [^] /0,264)*	-0,06 (-0,11;-0,009)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	0,208 (0,018 [^] /0,265)*	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	0,093 (0,0115 [^] /0,244)*	-0,11 (-0,14; -0,08)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	0,205 (0,0114 [^] /0,243)*	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = -0,095294 (95% CI = -0,119031 to -0,071556) Z (test wmd+ differs from 0) = -7,868247 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 3,139274 (df = 2) P = 0,2081 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000283 I ² (inconsistency) = 36,3% (95% CI = 0% to 81,6%)			
GRADE	Wysoka			

[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy trzech badań (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014) w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 1.
Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ trough podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian w zakresie parametru FEV₁, mierzonego przy najniższym stężeniu leku wynosi -0,09 (95% CI: -0,12; -0,07). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.2. Wartość FEV₁ peak

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian wartości parametru FEV₁ mierzonych przy najwyższym stężeniu leku (*peak*) podczas 24 tygodni terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 59.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ peak podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana wartości FEV ₁ peak po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	0,273 (0,019) [^] /0,271*	-0,07 (-0,12; -0,02)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	0,345 (0,019) [^] /0,273*	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0,256 (0,018) [^] /0,264*	-0,09 (-0,14; -0,04)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	0,349 (0,018) [^] /0,265*	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	0,255 (0,013) [^] /0,276*	-0,09 (-0,13; -0,06)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	0,351 (0,013) [^] /0,277*	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = -0,089567 (95% CI = -0,115109 to -0,064025) Z (test wmd+ differs from 0) = -6,873043 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,568191 (df = 2) P = 0,7527 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)			
GRADE	Wysoka			

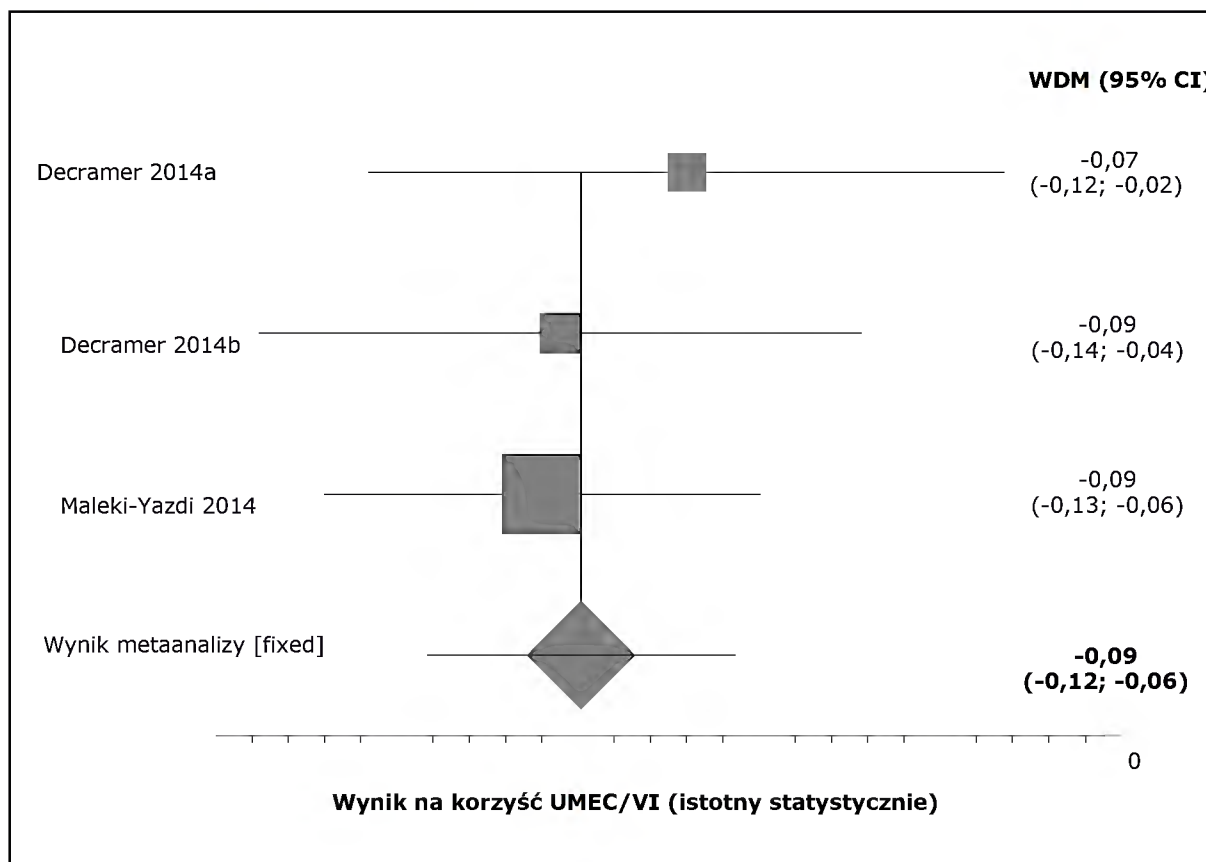
[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ peak podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian wartości FEV₁ peak wynosi -0,09 (95% CI: -0,12; -0,06). Uzyskany wynik jest statystycznie istotny na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.3. Pole pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Różnica średnich zmian wartości parametru AUC_(0-6h) (FEV₁) podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana wartości AUC _(0-6h) (FEV ₁) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	0,181 (0,019 [^] /0,271)*	-0,07 (-0,12; -0,02)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	0,254 (0,018 [^] /0,259)*	

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana wartości $AUC_{(0-6h)}$ (FEV_1) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0,180 (0,017 [^] /0,249)*	-0,10 (-0,14; -0,05)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	0,276 (0,017 [^] /0,250)*	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	0,170 (0,0126 [^] /0,267)*	-0,11 (-0,14; -0,07)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	0,276 (0,0124 [^] /0,264)*	
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = -0,097756 (95% CI = -0,121938 to -0,073575) Z (test test * Difference differs from 0) = -7,923395 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,663447 (df = 2) P = 0,4353 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)			
GRADE	Wysoka			

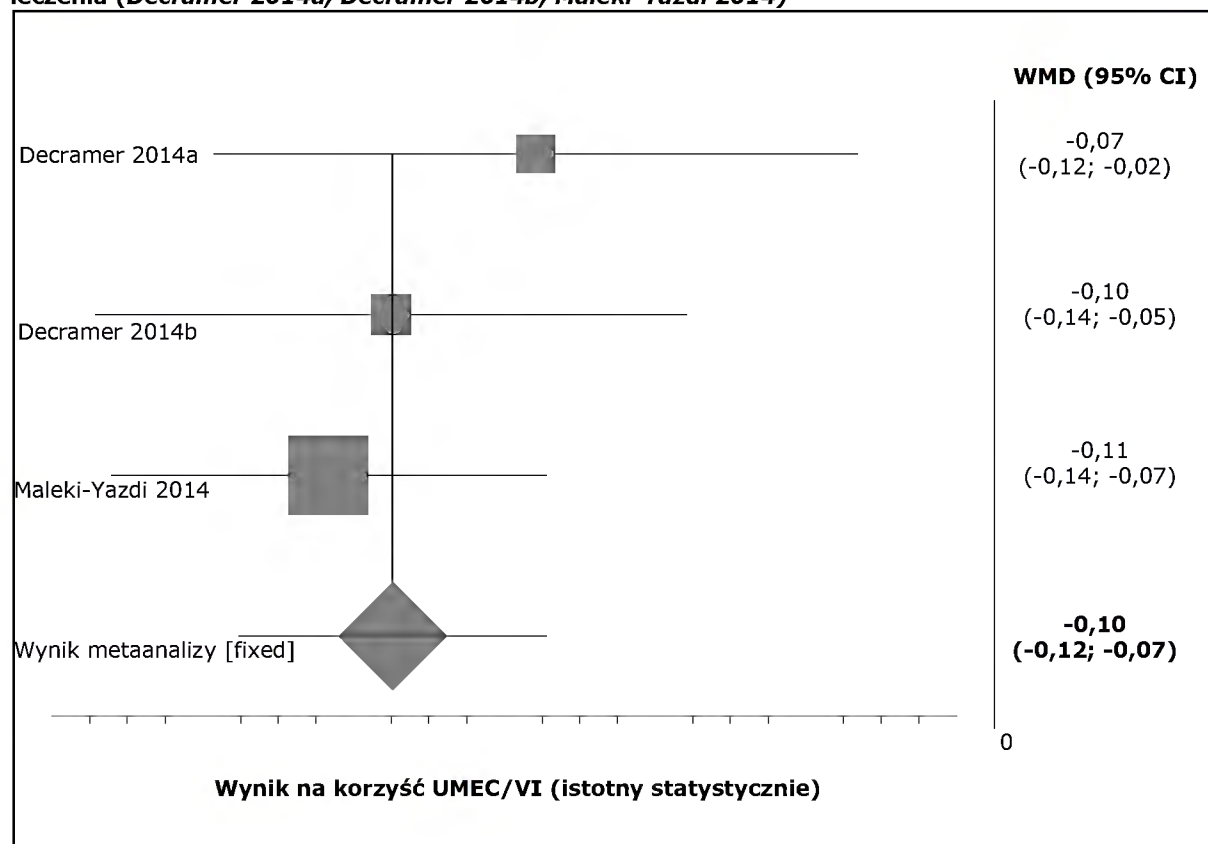
[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego $AUC_{(0-6h)}$ (FEV_1) podczas 24 tygodni leczenia (**Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014**)



Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica średnich zmian w wartości pola pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁) podczas 24 tygodni leczenia wynosi -0,10 (95% CI: -0,12; - 0,07) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI (p < 0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.4. Wzrost FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h

We wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) oceniano częstość występowania wzrostu parametru FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h po podaniu leku, względem wartości wyjściowych (podczas pierwszego dnia terapii). Punkt końcowy oceniano po 24 tygodniach leczenia.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

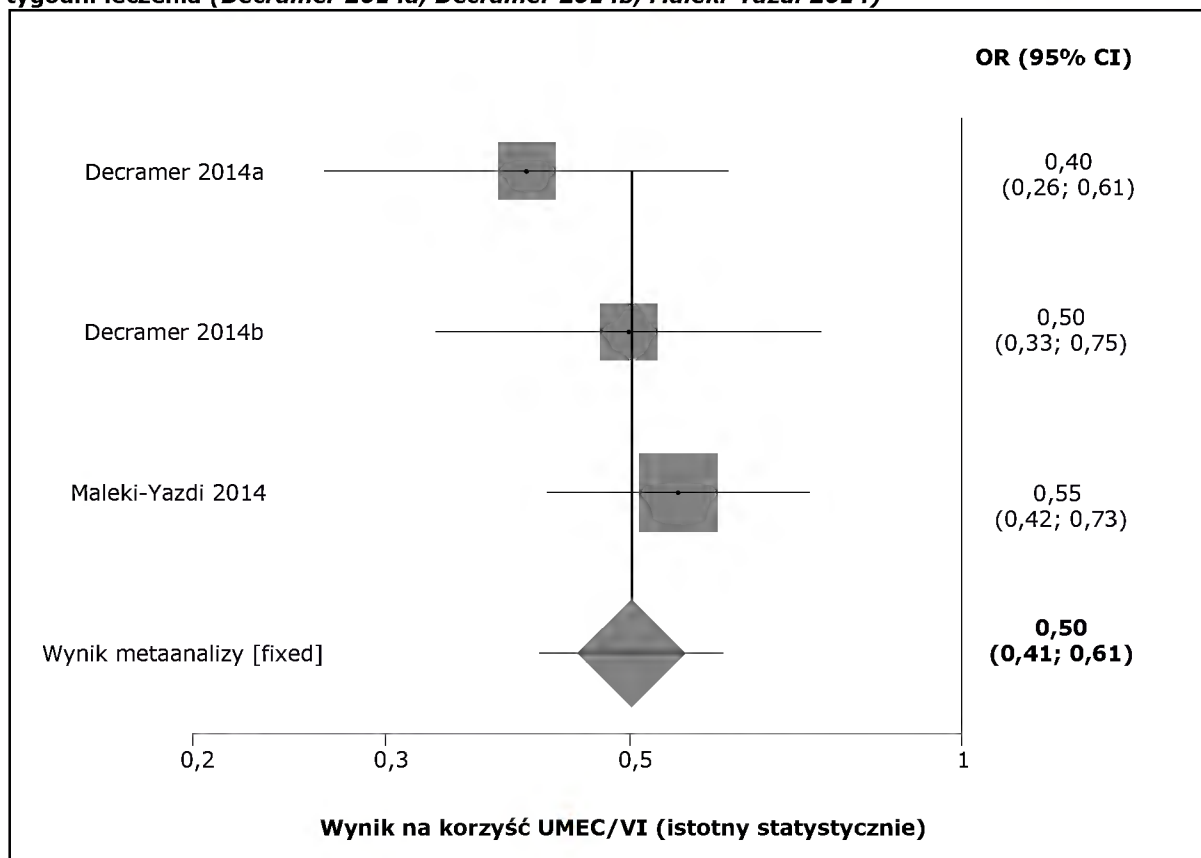
Tabela 61.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost parametru FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h po zastosowaniu leku względem wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Decramer 2014a (IIA)</i>	TIO 18 µg	201	95 (47)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	142 (69)
<i>Decramer 2014b (IIA)</i>	TIO 18 µg	215	99 (46)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	137 (63)
<i>Maleki-Yazdi 2014 (II A)</i>	TIO 18 µg	451	223 (49)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	290 (64)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,501216 (95% CI = 0,413638 to 0,607335) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 49,499838 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,665282 (df = 2) P = 0,4349 Cochran Q = 1,663931 (df = 2) P = 0,4352		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy trzech badań (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 4.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas 24 tygodni leczenia. (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,50 (95% CI: 0,41; 0,61), co oznacza, iż szansa wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych, odnotowanych podczas pierwszego dnia terapii wśród pacjentów leczonych TIO stanowi 50% analogicznej szansy w grupie UMEC/VI. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr RB i NNH.

Tabela 62.

Wartość RB oraz NNH dla punktu końcowego wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas 24 tygodni leczenia. (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNH (95% CI)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	0,74 (0,68; 0,81)	6 (5;9)
	UMEC/VI 62,5/25 µg		
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	0,74 (0,68; 0,81)	6 (5;9)
	UMEC/VI 62,5/25 µg		

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNH (95% CI)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg		
	UMEC/VI 62,5/25 µg		
GRADE	Wysoka		

Obliczona korzyść względna wynosi 0,74 (95% CI: 0,68; 0,81), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TIO stanowi 74% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie UMEC/VI. Wartość parametru NNH wynosi 6 (95% CI: 5; 9). Oznacza to, że lecząc 6 pacjentów UMEC/VI zamiast TIO przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku, względem wartości wyjściowych.

7.2.6.5. Wzrost FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L

W badaniach włączonych do analizy rejestrowano odsetki pacjentów, u których obserwowano wzrost parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

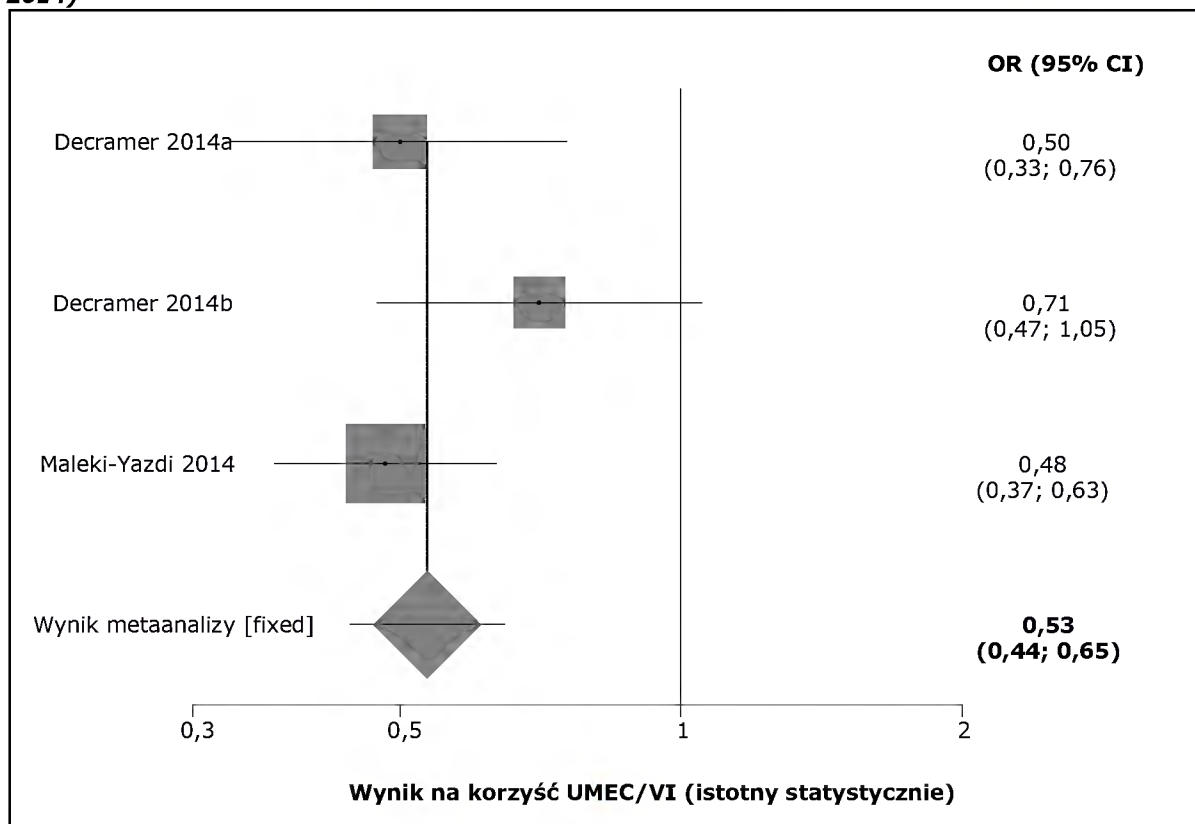
Tabela 63.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	201	83 (41)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	121 (58)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	213	98 (46)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	116 (55)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	192 (43)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	275 (61)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,534909 (95% CI = 0,442224 to 0,647019) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 41,251826 P < 0,0001		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 2,711694 (df = 2) P = 0,2577 Cochran Q = 2,708344 (df = 2) P = 0,2582		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 5.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej-(Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,53 (95% CI: 0,44; 0,65), co oznacza, iż szansa wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej wśród pacjentów leczonych TIO stanowi 53% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr RB i NNH.

Tabela 64.
Wartość RB oraz NNH dla punktu końcowego wzrostu parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej-(Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNH (95% CI)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	0,74 (0,67; 0,81)	7 (5; 10)
	UMEC/VI 62,5/25 µg		
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	0,74 (0,67; 0,81)	7 (5; 10)
	UMEC/VI 62,5/25 µg		

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNH (95% CI)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg		
	UMEC/VI 62,5/25 µg		
GRADE	Wysoka		

Obliczona korzyść względna wynosi 0,74 (95% CI: 0,68; 0,81), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TIO stanowi 74% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie UMEC/VI. Wartość parametru NNH wynosi 7 (95% CI: 5; 10). Oznacza to, że lecząc 7 pacjentów UMEC/VI zamiast TIO przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 0,1$ L.

7.2.6.6. Natężona pojemność życiowa (FVC trough)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w parametrze *trough* FVC (mierzone przy najniższym stężeniu leku) po 24 tyg. leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Różnica średnich zmian wartości parametru FVC trough podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana wartości FVC trough po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	0,196 (0,032) [^] /(0,456)*	-0,07 (-0,16;0,02)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	0,264 (0,032) [^] /(0,460)*	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0,193 (0,028) [^] /(0,411)*	-0,10 (-0,18; -0,02)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	0,291 (0,029) [^] /(0,427)*	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	0,120 (0,018) [^] /(0,382)*	-0,12 (-0,17; -0,07)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	0,244 (0,018) [^] /(0,384)*	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = -0,107615 (95% CI = -0,145718 to -0,069513) Z (test wmd+ differs from 0) = -5,535714 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,23777 (df = 2) P = 0,5385 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)			
GRADE	Wysoka			

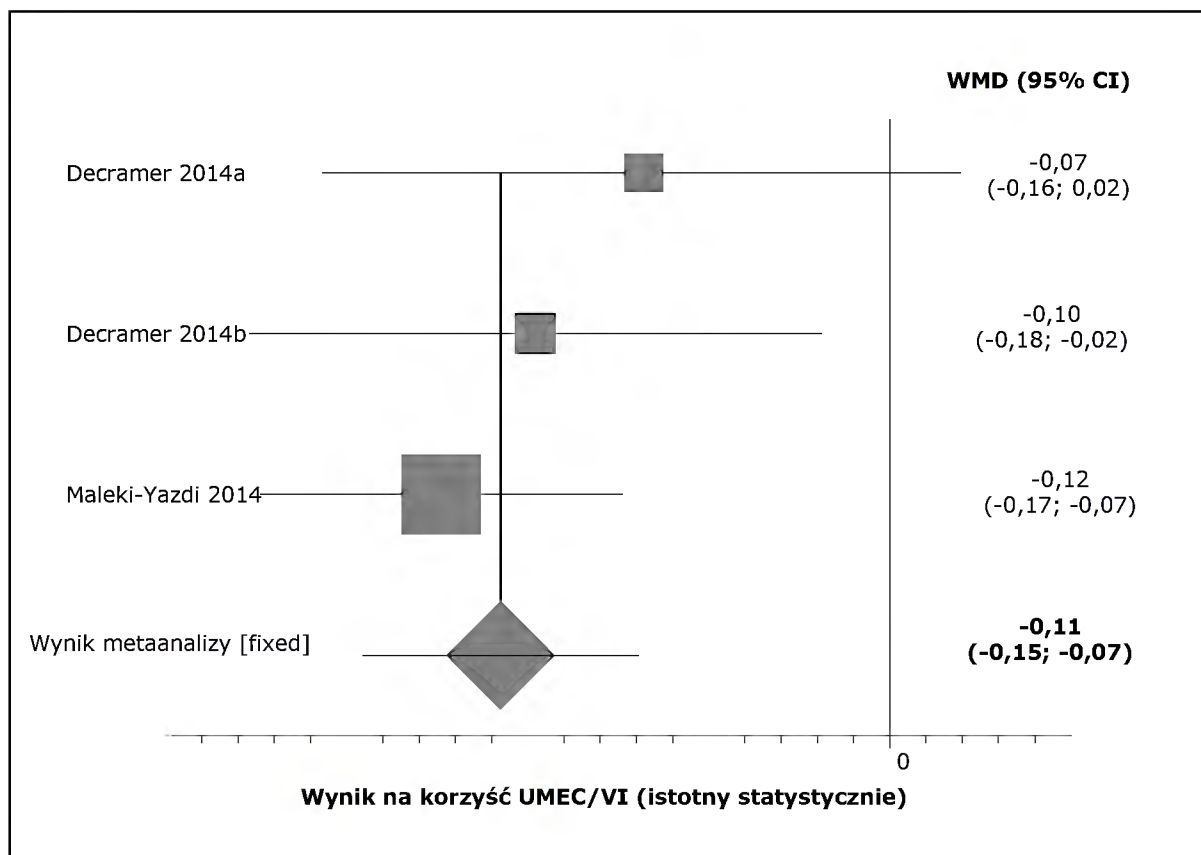
[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 6.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC trough podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian dla parametru FVC, mierzonego przy najniższym stężeniu leku wynosi -0,11 (95% CI: -0,15; - 0,07). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI ($p < 0,0001$). Nie wykazano heterogeniczności wyników.

7.2.6.7. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

Autorzy badań *Decramer 2014a* oraz *Decramer 2014b* oceniali zmianę nasilenia duszności podczas 24 tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki w analizowanych publikacjach przedstawiono w postaci średniej końcowej liczby punktów w skali TDI, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 66.
Różnica średnich końcowych dla punktu nasilenie duszności wg TDI podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)

Badanie	Interwencja	N	Średnia końcowa wartość TDI (SE/SD)	Różnice średnich końcowych (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	2,4 (0,2)^(2,849)*	0,1 (-0,45; 0,65)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	2,3 (0,2)^(2,878)*	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	2,1 (0,2)^(2,933)*	-0,2 (-0,91; 0,51)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	2,3 (0,3)^(4,419)*	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = -0,014284 (95% CI = -0,45045 to 0,421883) Z (test wmd+ differs from 0) = -0,064186 P = 0,9488			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,428574 (df = 1) P = 0,5127 Moment-based estimate of between studies variance = 0			
GRADE	Wysoka			

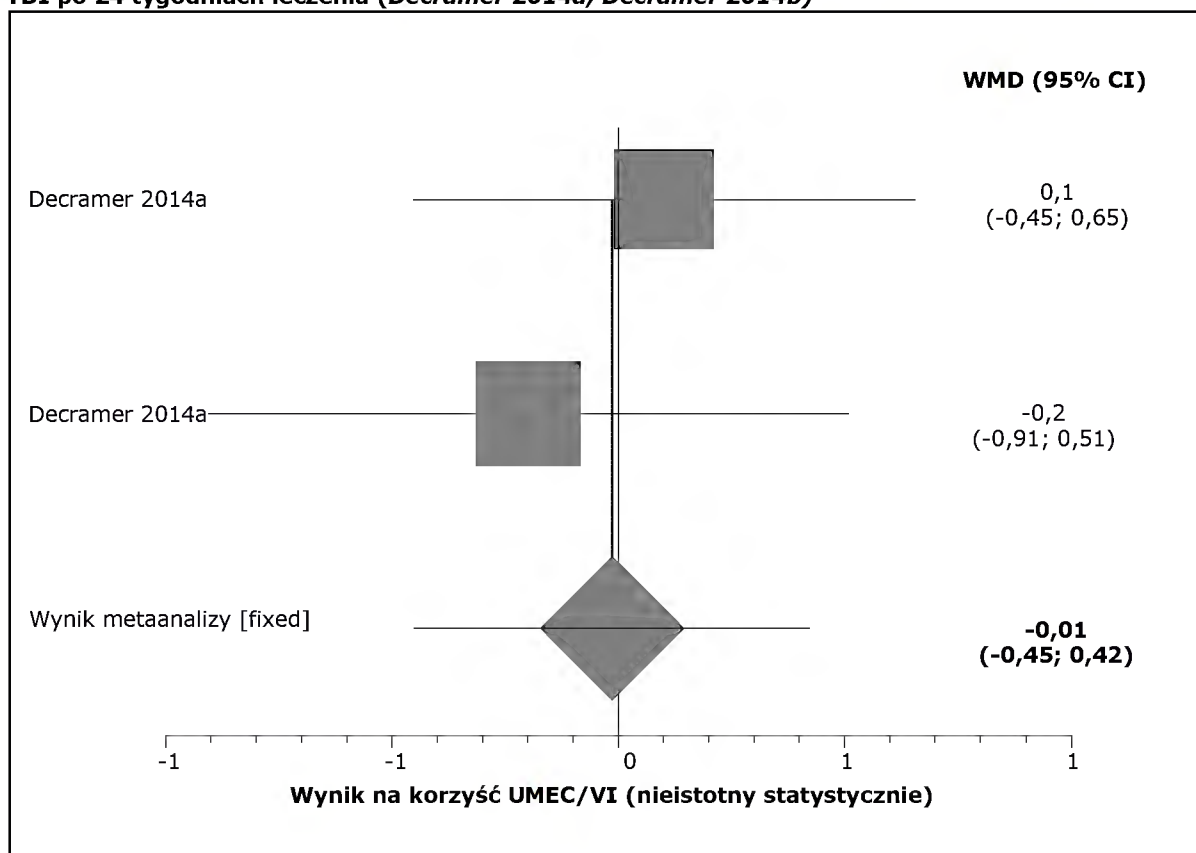
^ Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczoną w wyniku metaanalizy 2 badań (*Decramer 2014a* i *Decramer 2014b*) różnicę średnich zmian końcowych w liczbie punktów oceniających nasilenie duszności wg TDI przedstawiono poniżej.

Wykres 7.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 24 tygodniach leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg TDI wynosi -0,01 (95% CI: -0,45; 0,42). Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie ($p=0,9488$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.8. Odpowiedź na leczenie wg TDI

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie wg wskaźnika TDI zestawiono w tabeli.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano, jako redukcję nasilenia duszności o co najmniej 1 punkt wg TDI podczas 24 tygodni leczenia.

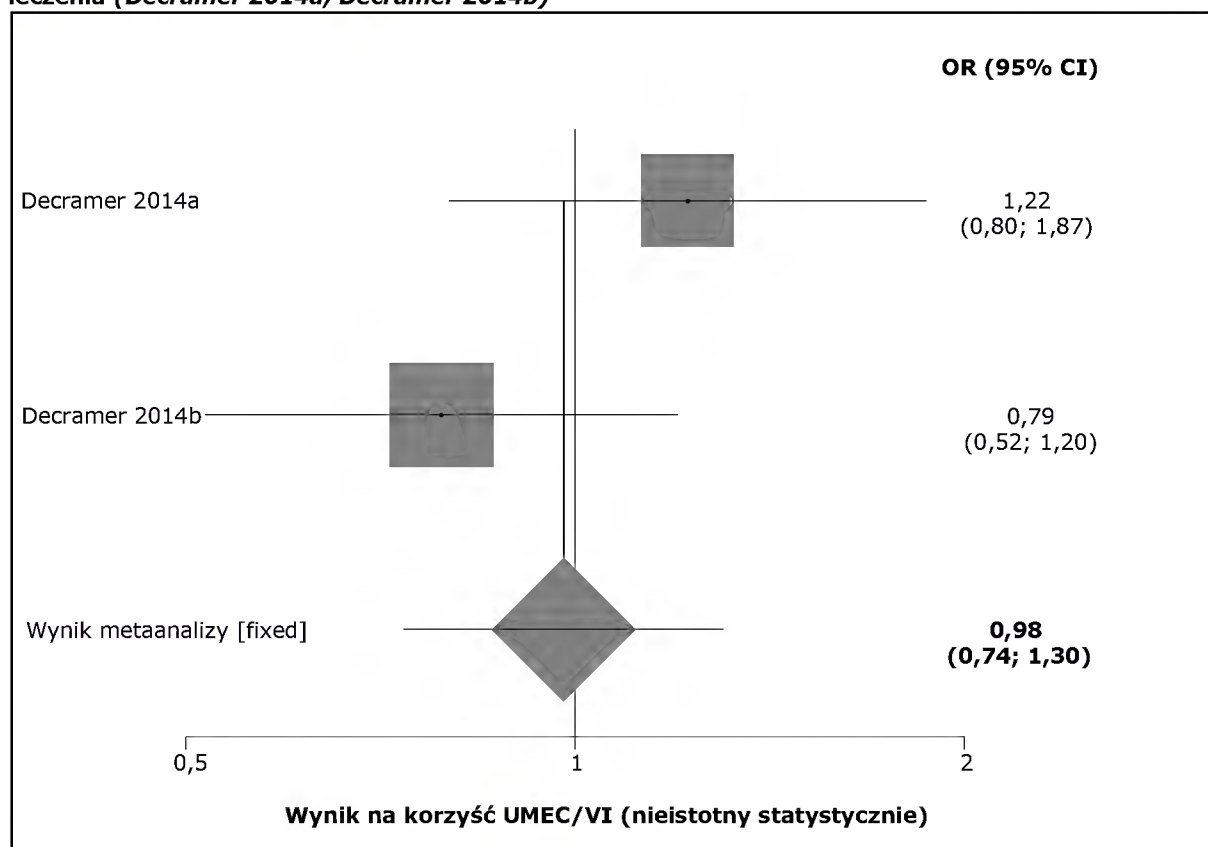
Tabela 67.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI-
(Decramer 2014a, Decramer 2014b)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	187*	112 (60)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	200*	110 (55)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	192*	98 (51)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	195*	111 (57)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,98009 (95% CI = 0,738152 to 1,301326) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,004452 P = 0,9468		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 2,273822 (df = 1) P = 0,1316 Cochran Q = 2,271453 (df = 1) P = 0,1318 Moment-based estimate of between studies variance = 0,053541 I ² (inconsistency) = 56% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic

w szansie wystąpienia poprawy stanu zdrowia wg TDI, zdefiniowanej, jako zmniejszenie nasilenia duszności podczas 24 tygodni leczenia. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.9. Ocena duszności według skali SOBDA

W badaniach *Decramer 2014a* oraz *Decramer 2014b* oceniano nasilenie duszności za pomocą skali SOBDA (*Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire*) podczas wykonywania codziennych aktywności.

W poniższej tabeli przedstawiona została średnia zmiana liczby punktów uzyskanych po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Wszystkie uwzględnione średnie są wyrażone za pomocą średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

Tabela 68.
Różnica średnich zmian dla punktu nasilenie duszności wg skali SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana w skali SOBDA po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	-0,18 (0,04 [^] /0,569)*	0,0 (-0,11;0,11)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	-0,18 (0,04 [^] /0,575) *	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	-0,21 (0,04 [^] /0,586) *	0,08 (-0,03; 0,19)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	-0,29 (0,04 [^] /0,589) *	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = 0,039976 (95% CI = -0,038349 to 0,118301) Z (test wmd+ differs from 0) = 1,000343 P = 0,3171			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 1,001877 (df = 1) P = 0,3169 Moment-based estimate of between studies variance = 0,000006 I ² (inconsistency) = 0,2% (95% CI = *% to *%)			
GRADE	Wysoka			

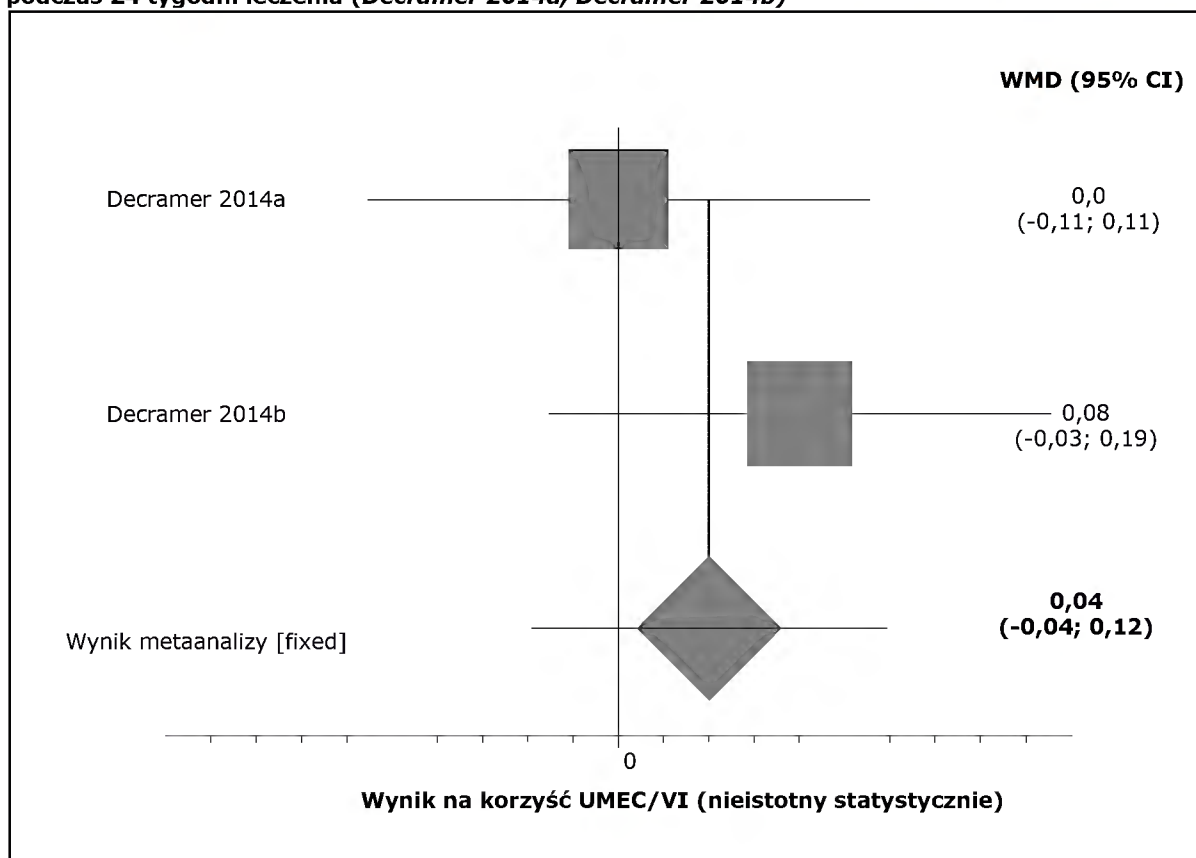
[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres9.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego nasilenie duszności wg skali SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)



Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skali SOBDA, oceniającej nasilenie duszności podczas codziennej aktywności pacjentów. Obliczona dla tego punktu końcowego różnica średnich zmian wynosi 0,04 (95%CI: -0,04; 0,12), $p=0,3171$. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

7.2.6.10. Poprawa jakości życia wg SOBDA

Zarówno w badaniu *Decramer 2014a* oraz *Decramer 2014b* analizowano odsetki pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kwestionariusza SOBDA, zdefiniowana jako redukcja liczby punktów w niniejszej skali o $\geq 0,1$ po zakończeniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

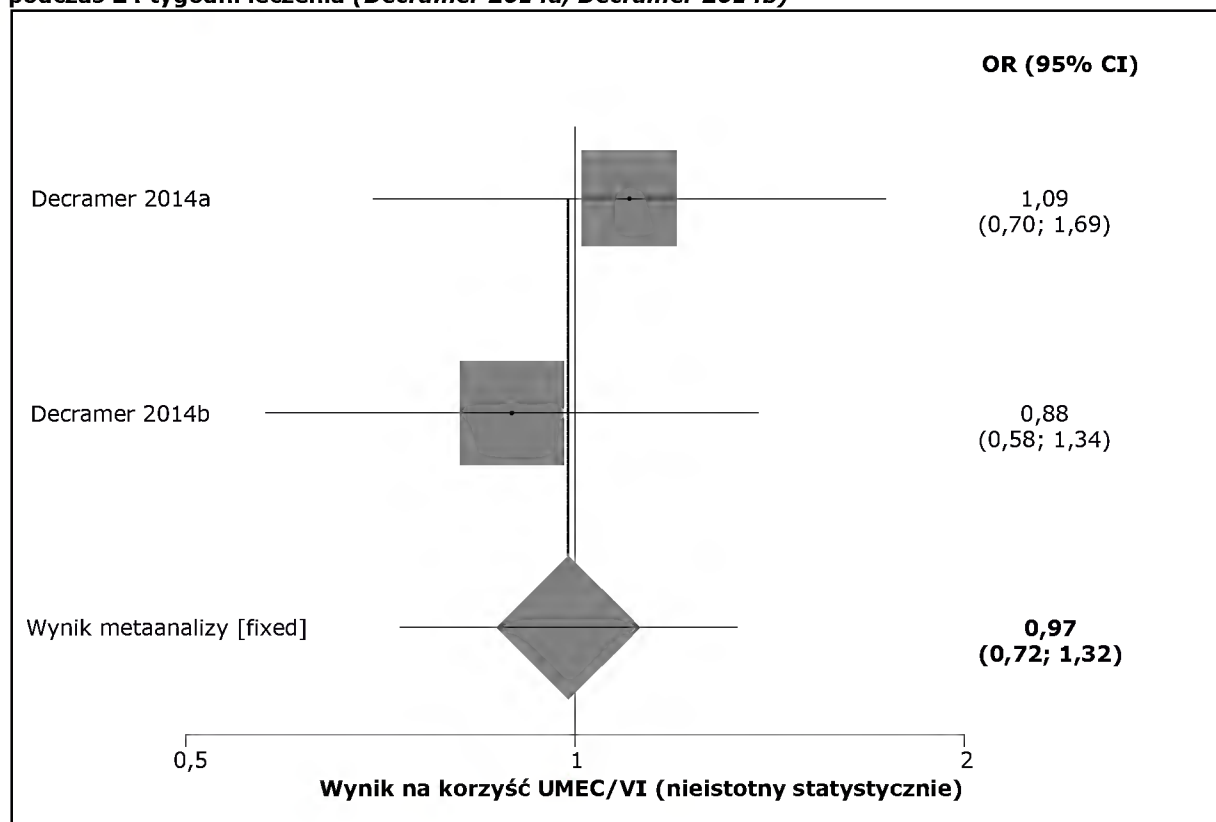
Tabela 69.
Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a, Decramer 2014b*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	179*	59 (33)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	190*	59 (31)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	186*	65 (35)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	187*	71 (38)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,974919 (95% CI = 0,719661 to 1,320717) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,007479 P = 0,9311		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,494974 (df = 1) P = 0,4817 Cochran Q = 0,494812 (df = 1) P = 0,4818 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań (*Decramer 2014a, Decramer 2014b*) iloraz szans wystąpienia istotnej klinicznie poprawy w zakresie nasilenia duszności u pacjentów wg kwestionariusza SOBDA podczas 24 tygodni leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 10.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a, Decramer 2014b*)



Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania istotnej klinicznie poprawy wg SOBDA ($p=0,9311$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.11. Zaostrzenia POChP

We wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby podczas 24 tygodniowego okresu leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP wraz z obliczonym ilorazem szans podczas 24 tygodni terapii. (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

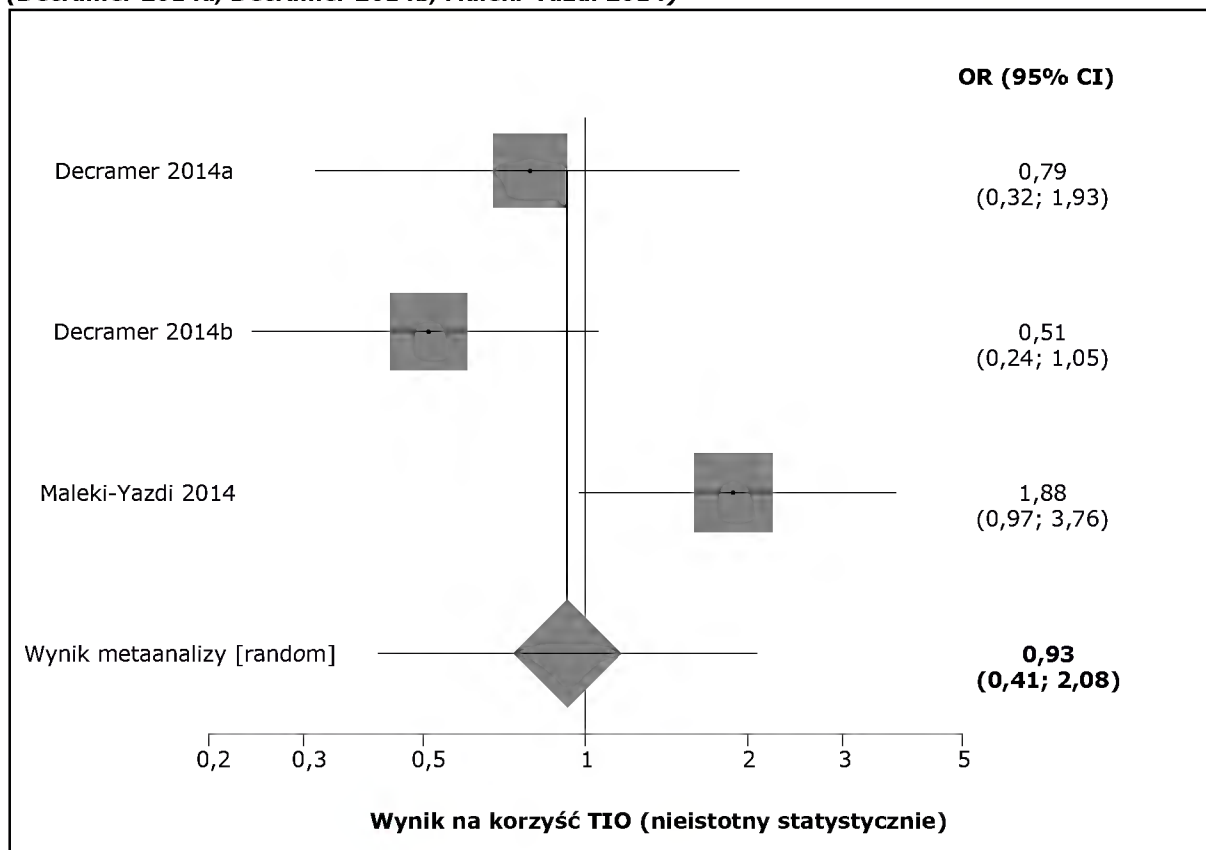
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	11 (5)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	14 (7)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	14 (7)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	26 (12)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	29 (6)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	16 (4)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,925583 (95% CI = 0,411933 to 2,079717) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,035051 (df = 1) P = 0,8515		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 8,195205 (df = 2) P = 0,0166 Cochran Q = 7,967891 (df = 2) P = 0,0186 Moment-based estimate of between studies variance = 0,382059 I ² (inconsistency) = 74,9% (95% CI = 0% to 90,4%)		
GRADE	Średnia ^H		

^H Stwierdzono heterogeniczność wyników

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 11.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzenia choroby podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony w wyniku metaanalizy 3 badań iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby podczas 24 tygodni terapii wynosi 0,93 (95% CI: 0,41; 2,08). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie. Stwierdzono heterogeniczności wyników (Breslow-Day = 8,195205 (df = 2) P = 0,0166, Cochran Q = 7,967891 (df = 2) P = 0,0186).

Potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie *Maleki-Yazdi 2014*. Autorzy przeglądu przeprowadzili analizę wrażliwości z uwzględnieniem 2 badań (*Decramer 2014a, Decramer 2014b*). Obliczony w wyniku analizy wrażliwości iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby wynosi 0,61 (95% CI: 0,36; 1,02) i jest nieistotny statystycznie (p=0,08). Wyłączenie z analizy badania *Maleki-Yazdi 2014* eliminuje heterogeniczność (Breslow-Day = 0,646016 (df = 1) P = 0,4215, Cochran Q = 0,643682 (df = 1) P = 0,4224). Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności.

7.2.6.12. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

Dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby, wyrażone w postaci hazardów względnych przedstawiono poniżej.

Tabela 71.
Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP podczas 24 tygodni terapii (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	HR (95% CI)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	0,83 (0,39; 2,0)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0,53 (0,28; 1,0)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	2 (1,0; 3,33)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	
Wynik metaanalizy	HR (95% CI) = 0,97 (0,42; 2,25)		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 9,113477, P = 0,0105		
GRADE	Średnia ^h		

*Obliczono na podstawie dostępnych w badaniach danych dla porównania UMEC/VI vs TIO

^h Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy hazard względny wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby wynosi 0,97 (95% CI: 0,42; 2,25), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby wśród pacjentów leczonych TIO stanowi 97% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych tiotropium, jednak nie jest istotny statystycznie. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Przyczyn heterogeniczności nie udało się ustalić.

Obliczony w wyniku analizy wrażliwości, z wyłączeniem badania *Maleki-Yazdi 2014* hazard względny wynosi 0,63 (95% CI: 0,38; 1,04). Uzyskany wynik nie wykazuje istotności statystycznej. Wyłączenie z analizy badania *Maleki-Yazdi 2014* eliminuje heterogeniczność (Cochran Q=0,71, P=0,4007). Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności.

7.2.6.13. Stosowanie terapii ratunkowej

Szczegółowe dane dotyczące częstości stosowania terapii ratunkowej w przeliczeniu na liczbę wziewów na dobę podczas 24 tygodni terapii zestawiono w tabeli.

Tabela 72.
Różnica średnich zmian dla punktu końcowego - zastosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

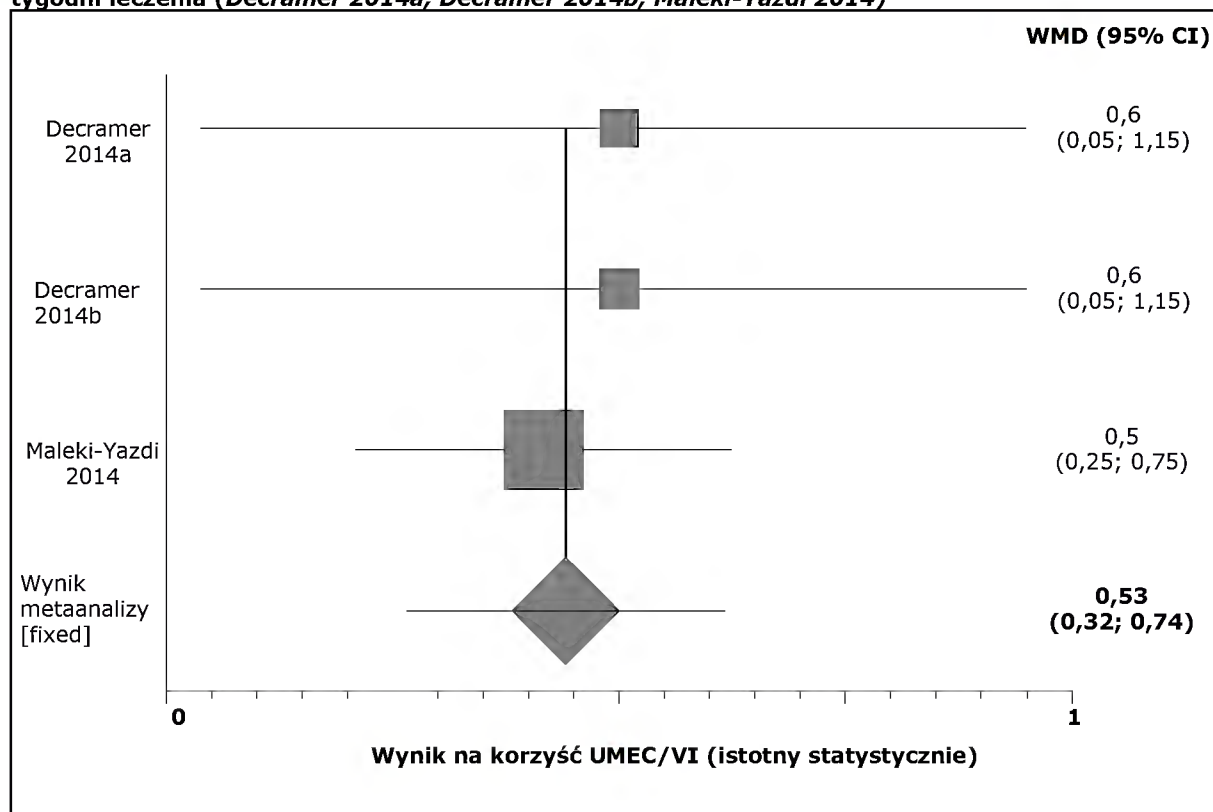
Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana w liczbie wziewów na dobę (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI) *
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	-1,4 (0,2 [^] / 2,849)*	0,6 (0,05; 1,15)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	-2,0 (0,2 [^] /2,877) *	
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	-2,1 (0,2 [^] /2,932) *	0,6 (0,05; 1,15)
	UMEC/VI 62,5/25	217	-2,7 (0,2 [^] / 2,946) *	
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	-0,8 (0,09 [^] / 1,911) *	0,5 (0,25; 0,75)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	-1,3 (0,09 [^] /1,917) *	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = 0,528822 (95% CI = 0,31841 to 0,739234) Z (test wmd+ differs from 0) = 4,92592 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,178002 (df = 2) P = 0,9148 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)			
GRADE	Wysoka			

[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12.
Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Wśród pacjentów leczonych UMEC/VI obserwowano wyższą niż w grupie TIO redukcję w liczbie stosowanych terapii ratunkowych podczas 24 tygodni leczenia. Obliczona różnica średnich zmian jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.14. Jakość życia wg SGRQ

Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 73.
Różnica średnich zmian dla punktu końcowego: jakość życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana punktowa wg SGRQ po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	-7,62 (1,05 [^] / 14,96)*	-0,75 (-3,62; 2,12)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	207	-6,87 (1,02 [^] / 14,68)*	
Decramer 2014b	TIO 18 µg	215	-9,78 (0,95 [^] / 13,93)*	0,17

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana punktowa wg SGRQ po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD)	Różnice średnich zmian (95% CI)*
(IIA)	UMEC/VI 62,5/25	217	-9,95 (0,98 [^] / 14,44)*	(-2,51; 2,85)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	-5,17 (0,548 [^] / 11,64)*	2,1 (0,59; 3,61)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	-7,27 (0,538 [^] / 11,46)*	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = 1,223622 (95% CI = 0,030594 to 2,41665) Z (test wmd+ differs from 0) = 2,010225 P = 0,0444			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 3,715338 (df = 2) P = 0,156 Moment-based estimate of between studies variance = 1,186165 I ² (inconsistency) = 46,2% (95% CI = 0% to 83,7%)			
GRADE	Wysoka			

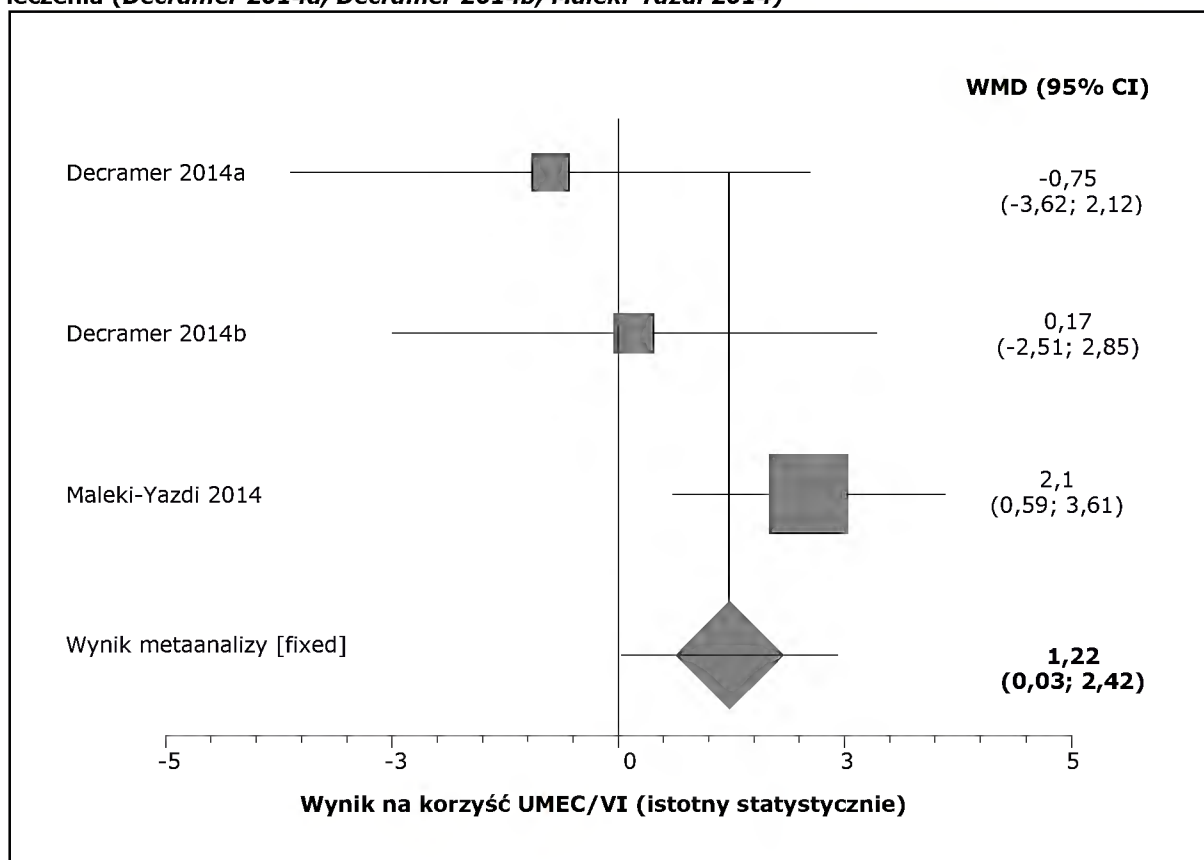
[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres13.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego - jakość życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczona różnica średnich zmian dotycząca jakości życia pacjentów wg SGRQ wynosi 1,22 (95% CI: 0,03; 2,42) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC/VI. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.6.15. Poprawa jakości życia wg SGRQ

Szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Tabela74.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ wraz z obliczonym ilorazem szans podczas 24 tygodni terapii. (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

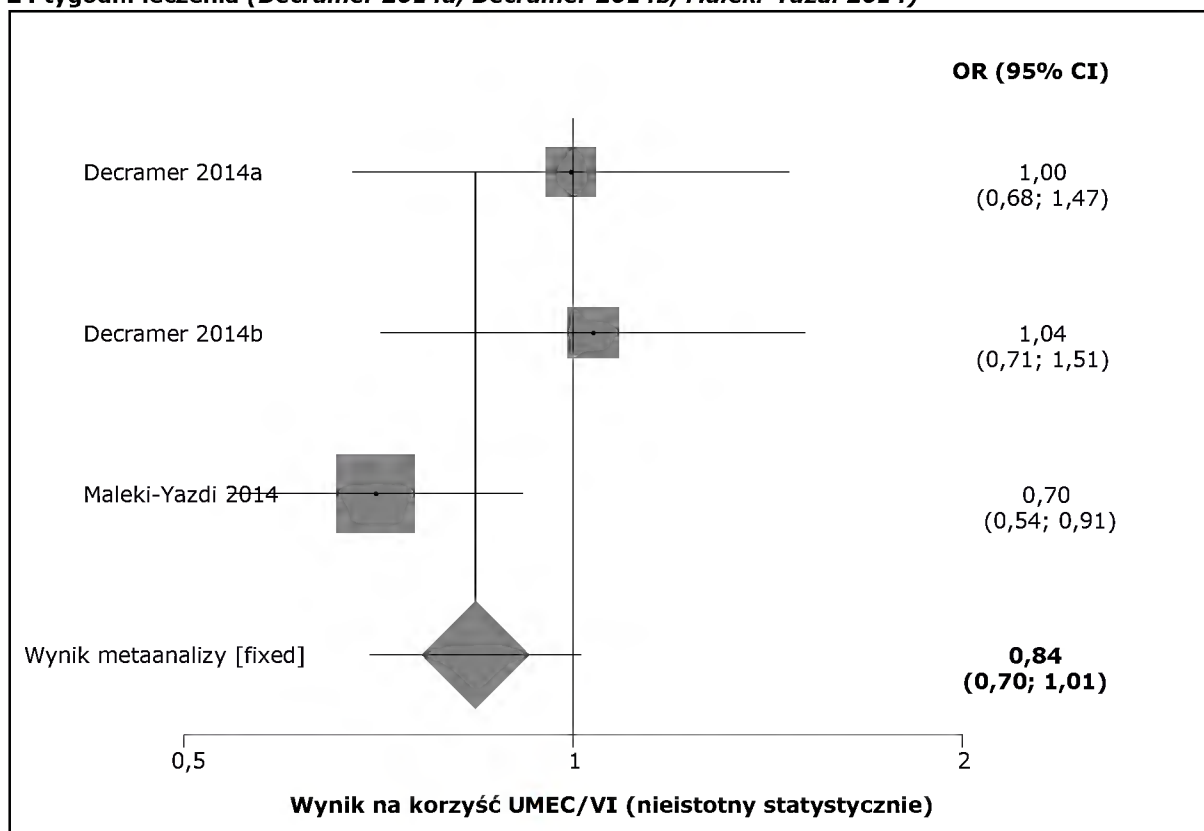
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	203	92 (52)
	UMEC/VI 62,5/25µg	207	94 (49)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	104 (55)
	UMEC/VI 62,5/25µg	217	103 (54)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	196 (46)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
	UMEC/VI 62,5/25µg	454	237 (53)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,840801 (95% CI = 0,696786 to 1,014581) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 3,10468 P = 0,0781		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,69329 (df = 2) P = 0,1578 Cochran Q = 3,69057 (df = 2) P = 0,158 Moment-based estimate of between studies variance = 0,025324 I ² (inconsistency) = 45,8% (95% CI = 0% to 83,6%)		
GRADE	Wysoka		

Wynik w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 14.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ocenianego punktu końcowego ($p < 0,0781$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7. Bezpieczeństwo

Autorzy 3 randomizowanych badań klinicznych (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014) analizowali bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (TIO vs UMEC/VI) podczas 24 tygodni leczenia.

W celu wykonania pośredniej analizy bezpieczeństwa, w przypadku badań oceniających TIO vs UMEC/VI analizę statystyczną przeprowadzono wyłącznie dla punktów końcowych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy statystycznej wyników z bromkiem umeklidyniowym przez wspólną grupę referencyjną (UMEC/VI).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych;

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia;
- Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu;
- Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów;
- Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;

7.2.7.1. Zgony

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

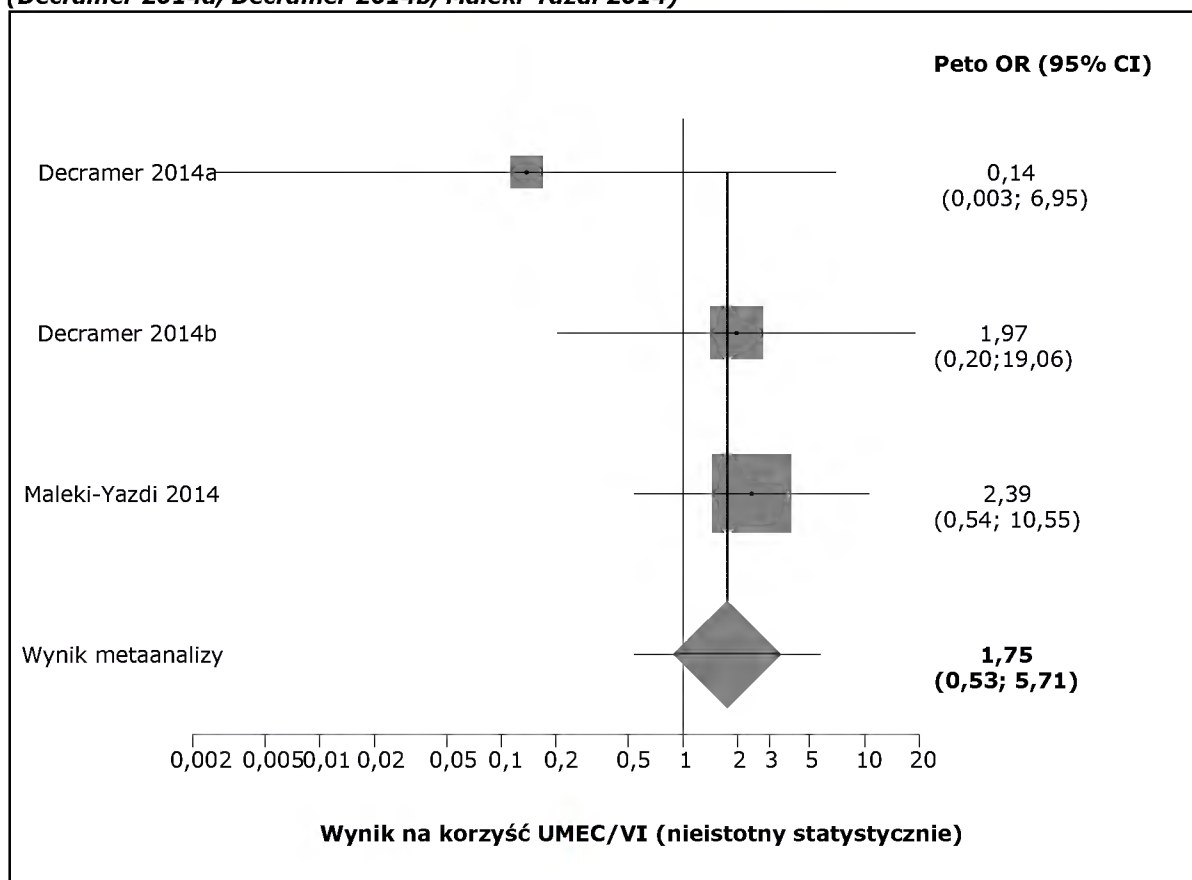
Tabela 75. Częstość występowania zgonu w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	0 (0)
	UMEC/VI 62,5/25µg	212	1 (<1)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	2 (<1)
	UMEC/VI 62,5/25µg	217	1 (<1)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	5 (1,11)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	454	2 (0,44)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,745428 (95% CI = 0,533566 to 5,709732) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,921131 P = 0,357		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,791331 (df = 2) P = 0,4083 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 15.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony w wyniku metaanalizy 3 badań iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni leczenia wynosi 1,75 (95% CI: 0,53; 5,71). Żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie zostało określone, jako związane z zastosowanym leczeniem. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ($p=0,357$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 76.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

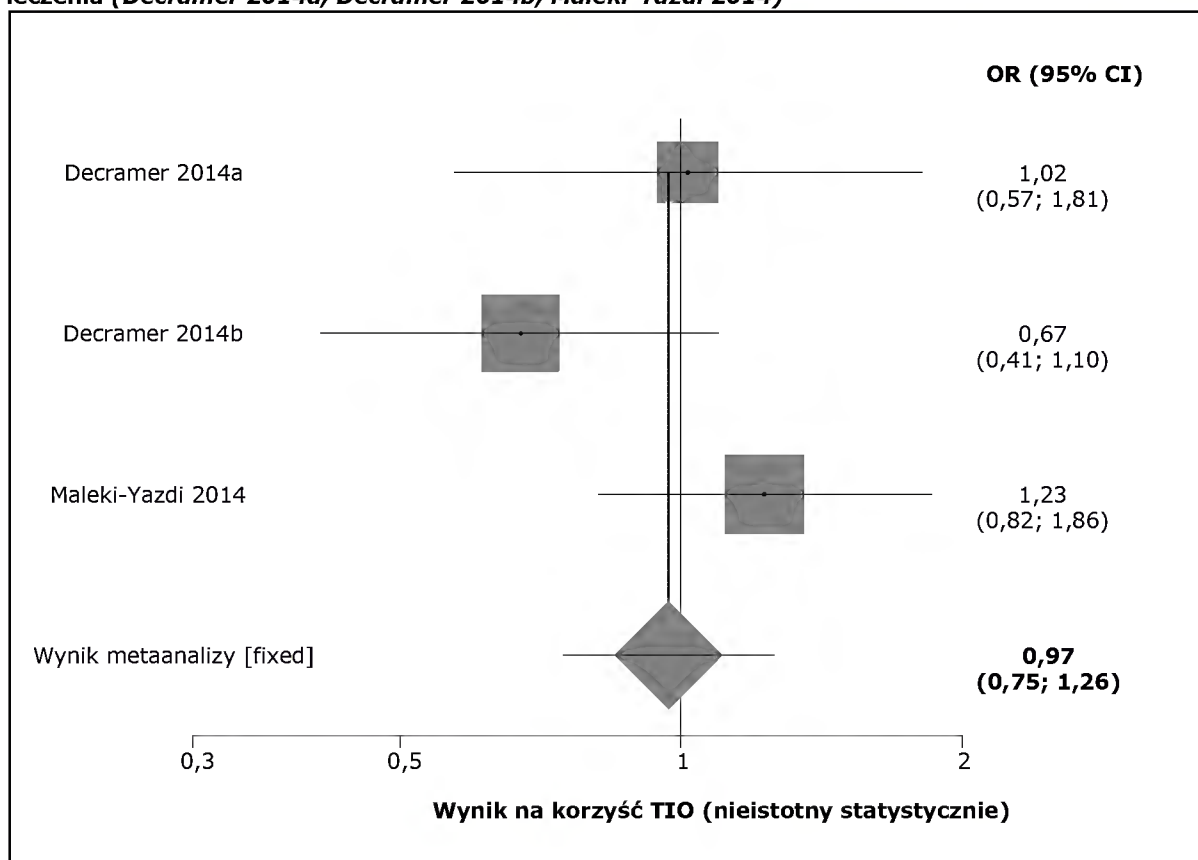
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	31 (15)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	212	31 (15)*
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	39 (18)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	217	54 (25)*
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	63 (14)
	UMEC/VI 62,5/25µg	454	53 (12)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,968899 (95% CI = 0,747164 to 1,256438) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,029606 P = 0,8634		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,925546 (df = 2) P = 0,1405 Cochran Q = 3,907093 (df = 2) P = 0,1418		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 16.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Zarówno wśród pacjentów leczonych TIO, jak również UMEC/VI obserwowano zbliżoną częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem. Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans jest nieistotny statystycznie ($p=0,8634$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 77.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

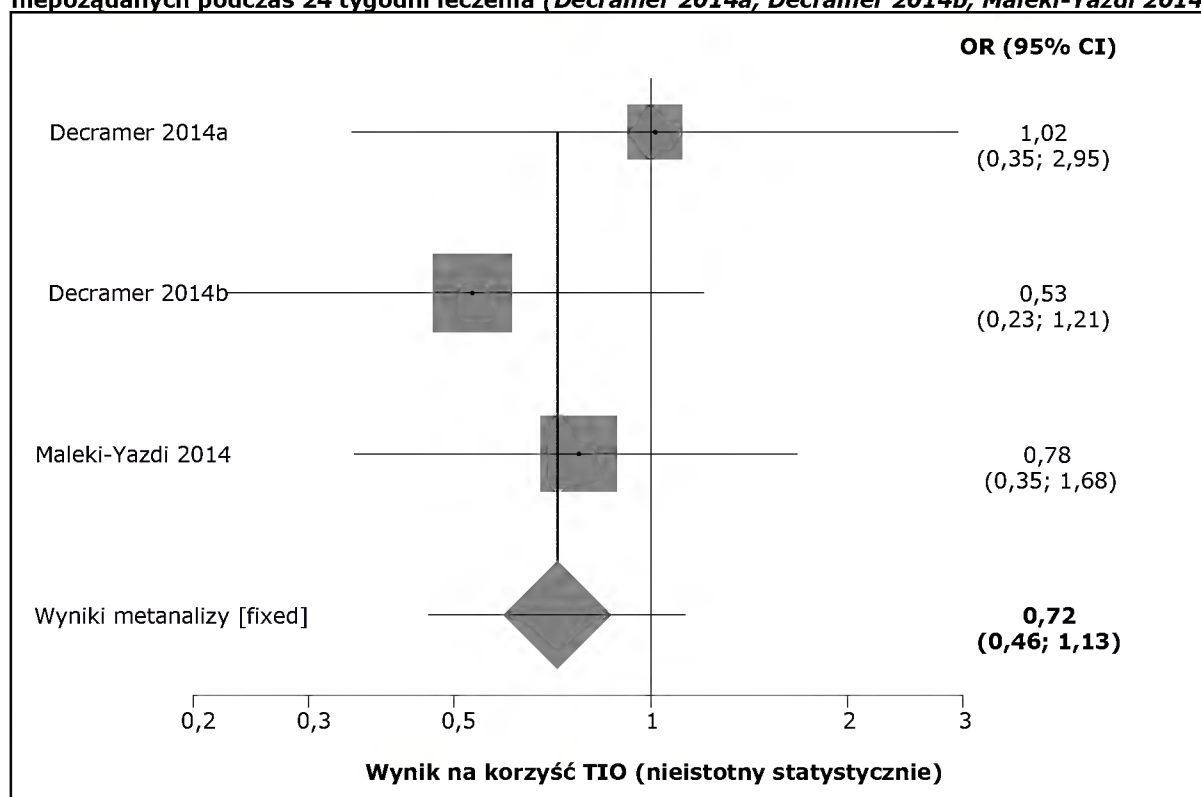
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	9 (4)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	212	9 (4)*
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	11 (5)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	217	20 (9)*
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	14 (3)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
	UMEC/VI 62,5/25µg	454	18 (4)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,719225 (95% CI = 0,457578 to 1,130483) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,740931 P = 0,187		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,187654 (df = 2) P = 0,5522 Cochran Q = 1,17909 (df = 2) P = 0,5546		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 17.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Wśród pacjentów leczonych TIO obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 78.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

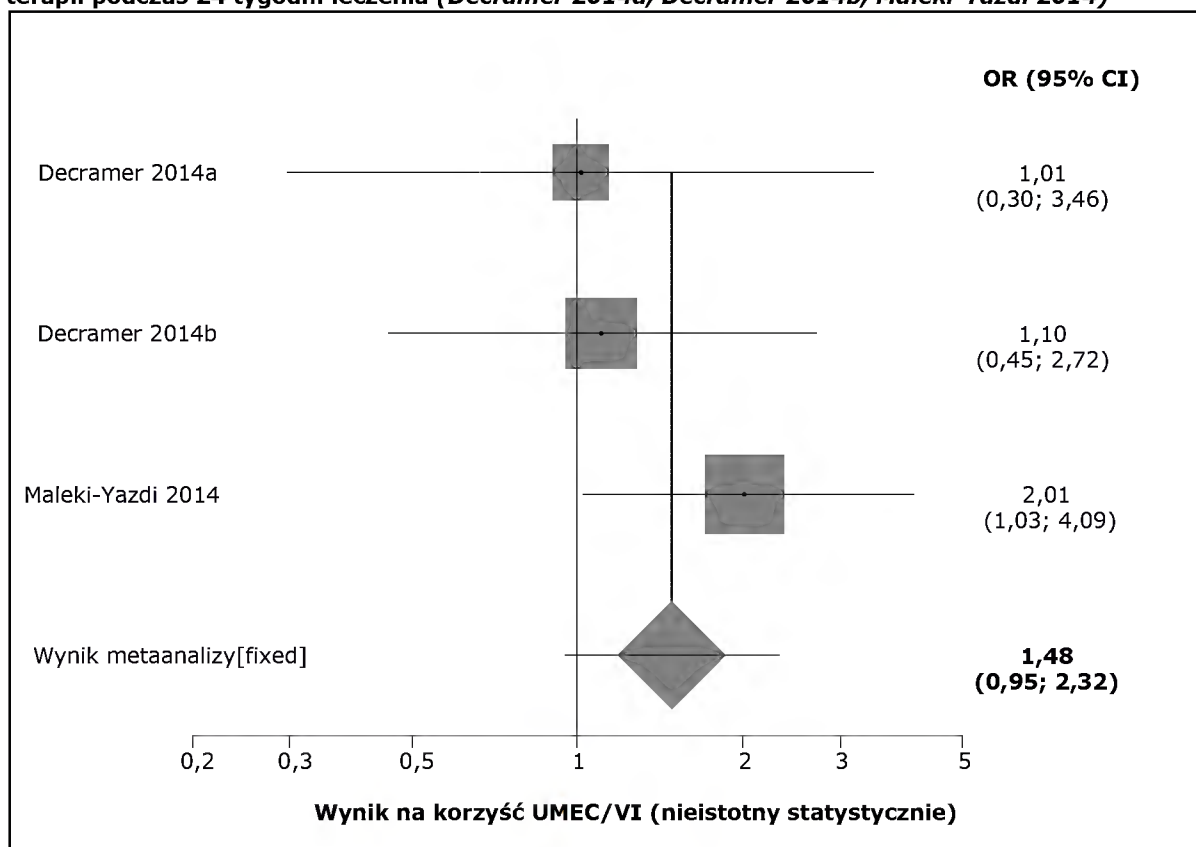
Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Decramer 2014a (IIA)</i>	TIO 18 µg	208	7 (3)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	212	7 (3)*
<i>Decramer 2014b (IIA)</i>	TIO 18 µg	215	13 (6)*
	UMEC/VI 62,5/25µg	217	12 (5)*
<i>Maleki-Yazdi 2014 (II A)</i>	TIO 18 µg	451	29 (6)
	UMEC/VI 62,5/25µg	454	15 (3)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,48331 (95% CI = 0,94769 to 2,321654) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,628931 P = 0,1049		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,888391 (df = 2) P = 0,389 Cochran Q = 1,87401 (df = 2) P = 0,3918		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 18.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 1,48 (95% CI:0,95; 2,32). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie. Nie stwierdzono istotności statystycznej uzyskanych wyników.

7.2.7.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 79.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	1 (<1)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	4 (2)*
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	7 (2)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	3 (<1)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,152837 (95% CI = 0,416919 to 3,187748) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,274073 P = 0,784		

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 3,356859 (df = 1) P = 0,0669 I ² (inconsistency) = 70,2% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Średnia ^H		

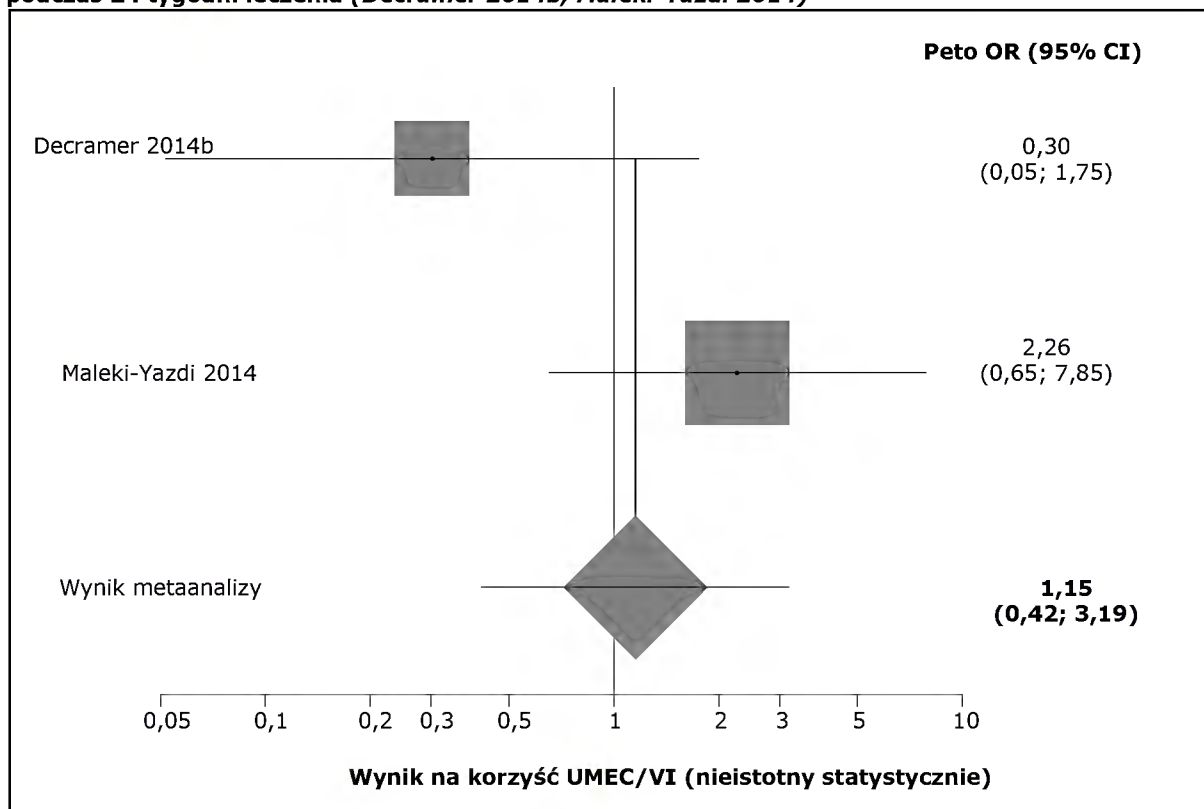
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^H Stwierdzono heterogeniczność wyników

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 19.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu nie jest istotny statystycznie. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono natomiast przyczyn heterogeniczności.

7.2.7.6. Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów

Kryteria, które kwalifikowały pacjentów do wycofania z badania obejmowały: zaostrzenia POChP, nieprawidłowości w wynikach EKG, zaburzenia czynności wątroby oraz pozytywny wynik testu ciążowego.

Tabela 80.

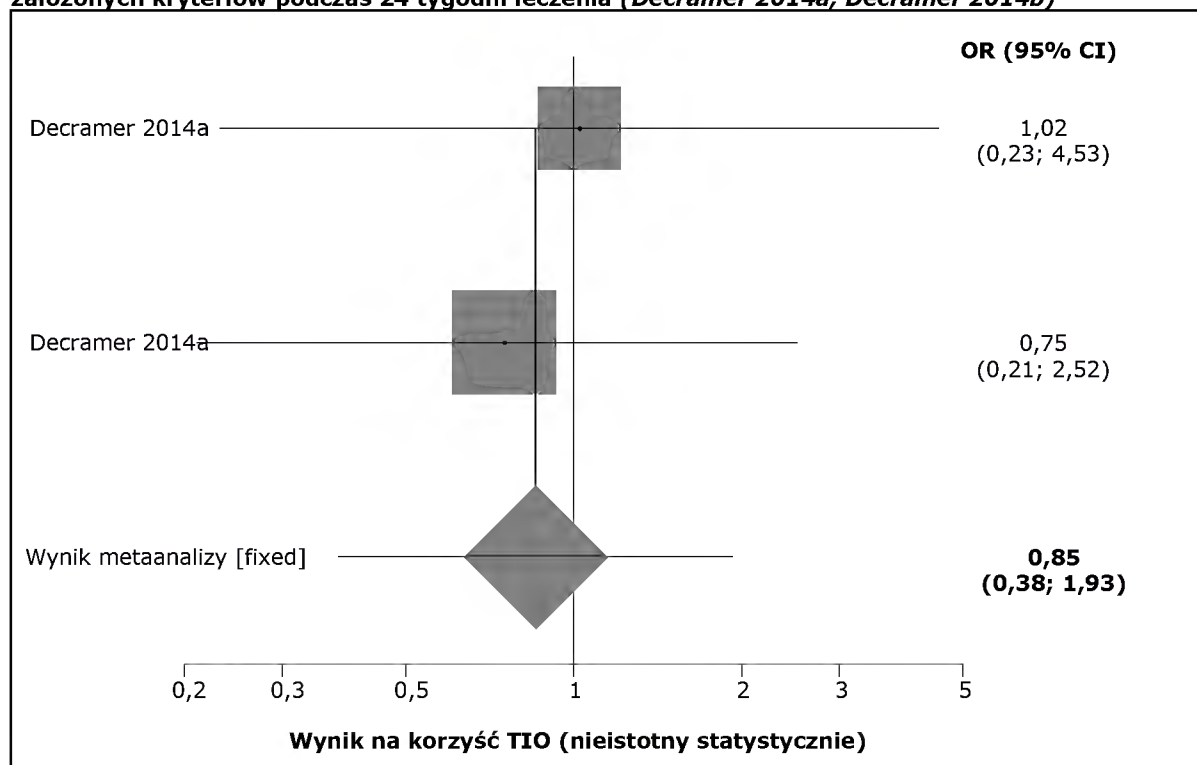
Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	5 (2)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	5 (2)*
Decramer 2014b (II A)	TIO 18 µg	215	6 (3)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	8 (4)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,853671 (95% CI = 0,378048 to 1,927676) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,030199 P = 0,862		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,13299 (df = 1) P = 0,7154 Cochran Q = 0,132731 (df = 1) P = 0,7156		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 20.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b)



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów, prowadzących do wycofania pacjentów z badania. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.7. Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 81.
Częstość występowania utraty pacjentów z badania z wycofania zgody w ciągu 24 tyg. leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	9 (4)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	9 (4)*
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	6 (3)*
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	9 (4)*
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	11 (2)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	14 (3)

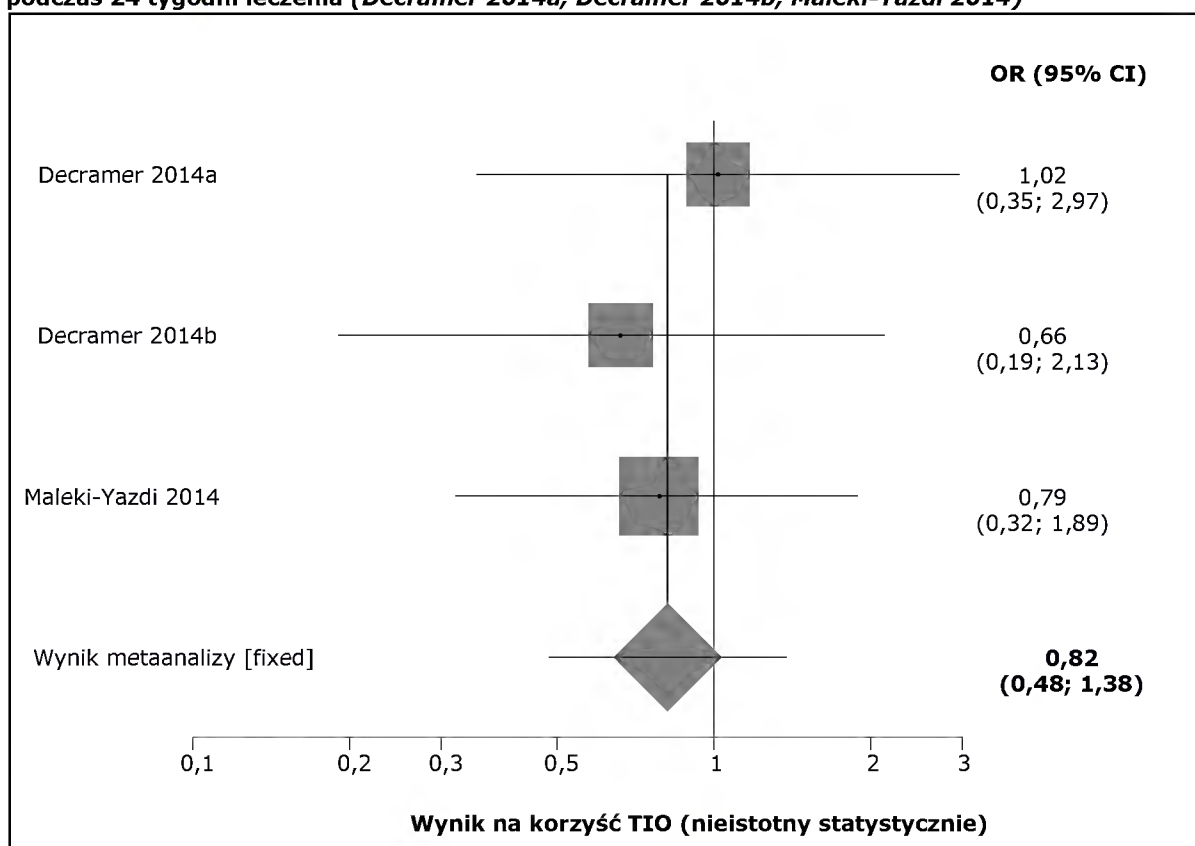
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,816006 (95% CI = 0,482039 to 1,381351) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,389677 P = 0,5325		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,373484 (df = 2) P = 0,8297 Cochran Q = 0,372218 (df = 2) P = 0,8302		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 21.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.

7.2.7.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy trzech badań klinicznych włączonych do analizy (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*) oceniali częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły w trakcie 24 tygodni leczenia (*on-treatment*). Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment*) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W badaniach (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*) analizowano również poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po leczeniu (*post-treatment*), podczas 7 dniowego okresu obserwacji.

7.2.7.8.1 Podczas leczenia (*on treatment*)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 82.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*)

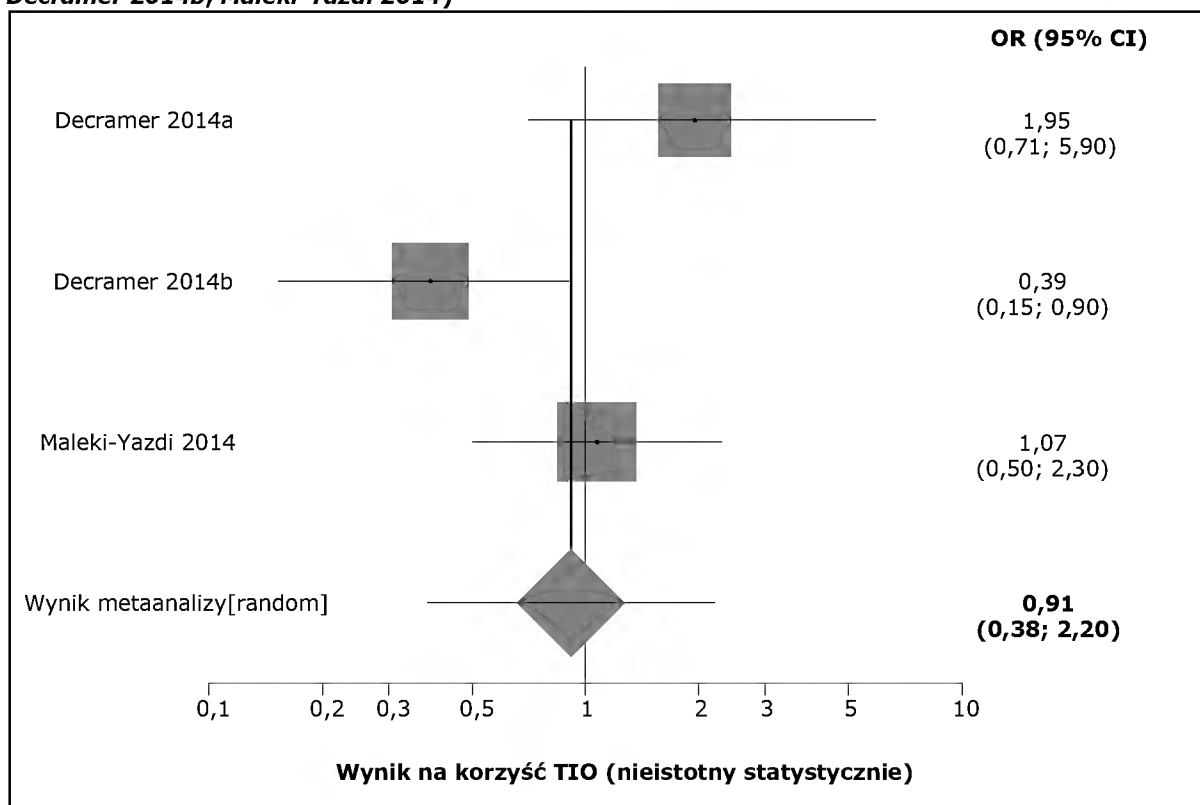
Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Decramer 2014a (IIA)</i>	TIO 18 µg	208	13 (6)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	7 (3)
<i>Decramer 2014b (IIA)</i>	TIO 18 µg	215	9 (4)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	22 (10)
<i>Maleki-Yazdi 2014 (II A)</i>	TIO 18 µg	451	17 (4)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	16 (4)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,91372 (95% CI = 0,379294 to 2,201155) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,040459 (df = 1) P = 0,8406		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 7,442446 (df = 2) P = 0,0242 Cochran Q = 7,124188 (df = 2) P = 0,0284		
GRADE	Średnia ^H		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^H Stwierdzono heterogeniczność wyników

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 22.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Obliczony iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego jest nieistotny statystycznie. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn występującej heterogeniczności.

Autorzy przeglądu przeprowadzili analizę wrażliwości z wyłączeniem badania *Decramer 2014b*.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans (*Decramer 2014a, Maleki-Yazdi 2014*) wynosi 1,31 (95% CI: 0,71; 2,44) i jest nieistotny statystycznie. Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran Q = 0,812466 (df = 1) P = 0,3674.

Wyłączenie badania *Decramer 2014b* eliminuje heterogeniczność wyników.

7.2.7.8.2 Po leczeniu (post treatment)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 83.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu (Decramer 2014a, Decramer 2014b)

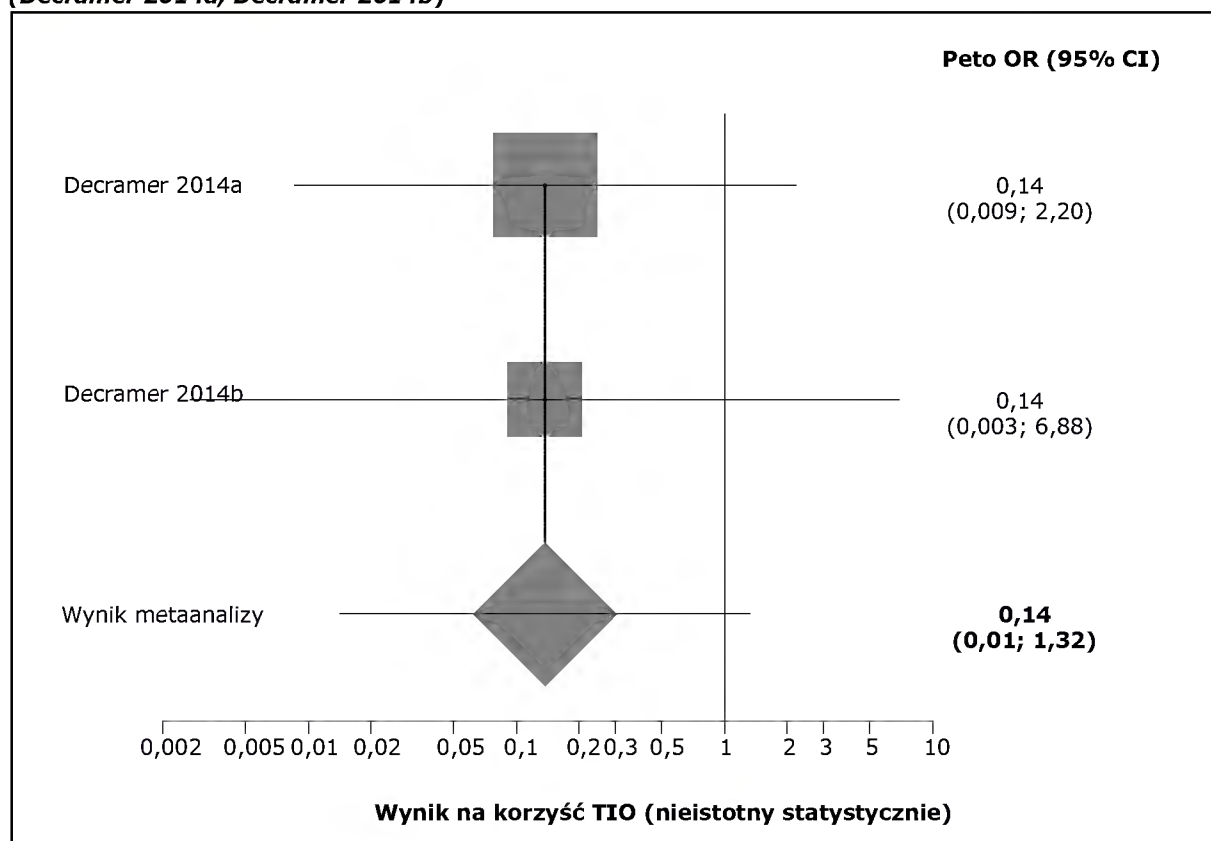
Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	0 (0)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	2 (<1)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	0 (0)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	1 (<1)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,137036 (95% CI = 0,014228 to 1,319878) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,719808 P = 0,0855		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,000004 (df = 1) P = 0,9984		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 23.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu (Decramer 2014a, Decramer 2014b)



Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu wynosi 0,14 (95% CI: 0,01; 1,32). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.9. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy trzech badań klinicznych włączonych do analizy (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*) oceniali częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły w trakcie 24 tygodni leczenia (*on-treatment*). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment AEs*) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W badaniach (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*) analizowano również zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po leczeniu (*post-treatment*), podczas 7 dniowego okresu obserwacji.

7.2.7.9.1 Podczas leczenia (*on treatment*)

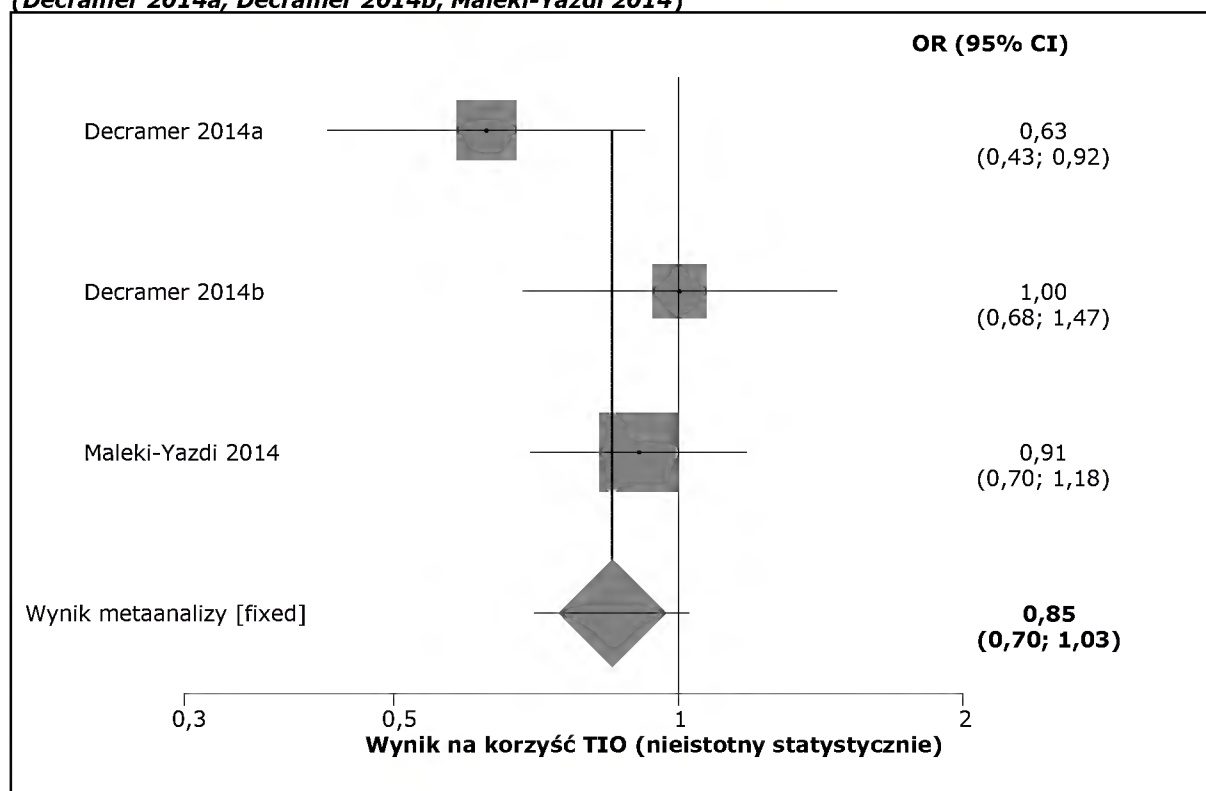
Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela84.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24 tygodni leczenia (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	82 (39)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	108 (51)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	126 (59)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	127 (59)
Maleki-Yazdi 2014 (II A)	TIO 18 µg	451	190 (42)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	454	202 (44)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,851397 (95% CI = 0,704927 to 1,028302) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 2,633166 P = 0,1047		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,349904 (df = 2) P = 0,1873 Cochran Q = 3,344595 (df = 2) P = 0,1878		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 24.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem
(Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03) i jest nieistotny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.2.7.9.2 Po leczeniu (post treatment)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

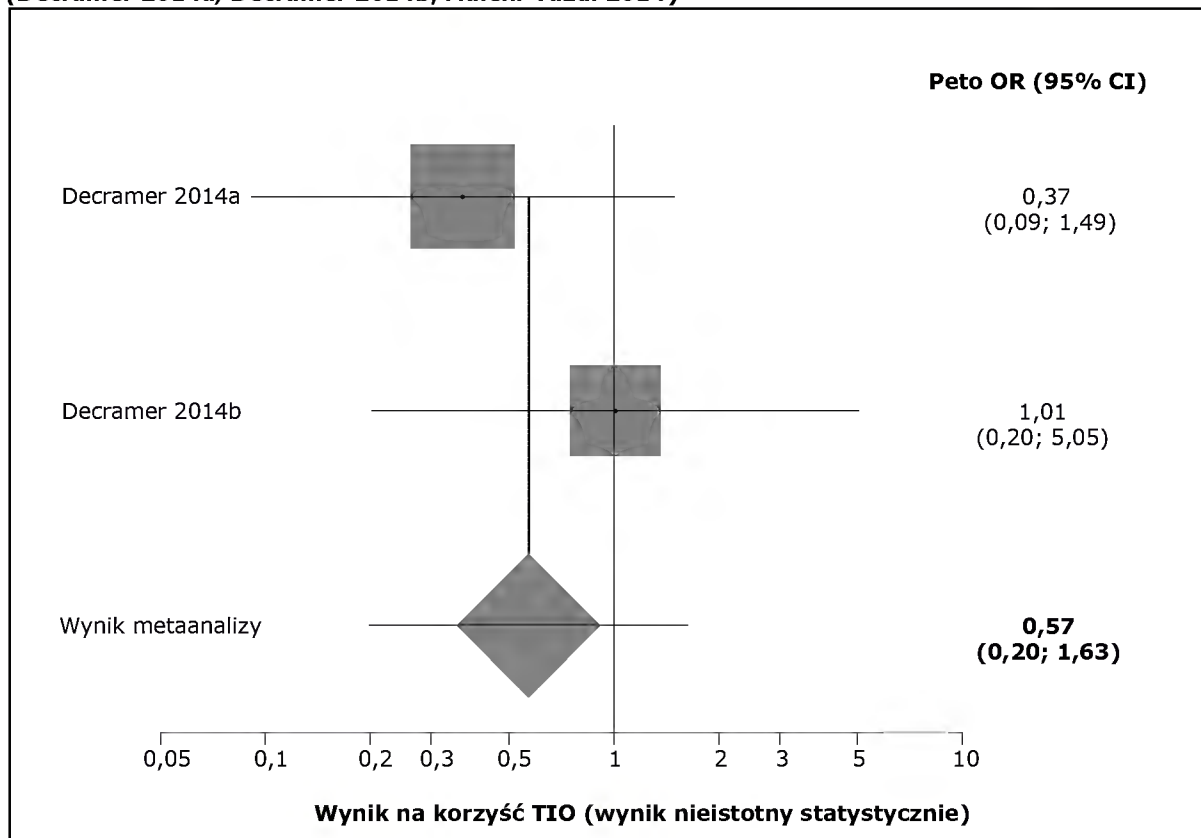
Tabela85.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 7-dniowego okresu obserwacji
(Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Decramer 2014a (IIA)	TIO 18 µg	208	2 (<1)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	212	6 (3)
Decramer 2014b (IIA)	TIO 18 µg	215	3 (1)
	UMEC/VI 62,5/25 µg	217	3 (1)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,568468 (95% CI = 0,197864 to 1,633224) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,048932 P = 0,2942		

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,857282 (df = 1) P = 0,3545		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 25.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po leczeniu
(Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, występujących po zakończeniu leczenia. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.3. Wyniki pośredniej analizy porównawczej umeklidyniowego bromku z tiotropium

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

7.3.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

Wszystkie próby kliniczne włączone do analizy były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double blind*), prowadzone w schemacie grup równoległych.

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów uczestniczących w badaniach *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b* oraz *Maleki-Yazdi 2014*, leczonych tiotropium, nie zachowano zaślepienia próby. W przypadku pozostałych grup terapeutycznych analizowanych w tych badaniach zachowano podwójne zaślepienie.

W związku z powyższym, oceniając wiarygodność badań klinicznych włączonych do analizy *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b* oraz *Maleki-Yazdi 2014* skoncentrowano się wyłącznie na grupach pacjentów leczonych TIO w dawce 18µg oraz UMEC/VI w dawce 62,5/25µg, poddanych analizie w niniejszym raporcie.

Badania włączone do analizy pośredniej otrzymały od 5 (*Donohue 2013*) do 3 punktów w skali JADAD (*Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*).

Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*. Okres leczenia w badaniach stanowiących przedmiot analizy był taki sam i wynosił 24 tygodnie

7.3.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Populację pacjentów włączonych do analizy stanowią osoby powyżej 40 roku życia, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w II-IV stopniu nasilenia POChP zgodnie z kryteriami GOLD.

We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do analizy (*Donohue 2013*, *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b*, *Maleki-Yazdi 2014*) odsetek pacjentów z II stopniem zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami GOLD zawierał się w zakresie od 46-49% pacjentów, z III stopniem wynosił 38-48% pacjentów, natomiast z IV stopniem zaawansowania choroby wynosił od 10 do 14% pacjentów. Odsetki pacjentów sklasyfikowanych w oparciu o stopień zaawansowania choroby wg GOLD, odsetki pacjentów aktualnie palących, jak również stosujących przed rozpoczęciem udziału w badaniu GKS są porównywalne.

Większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (>65%).

Do udziału w badaniach zakwalifikowano pacjentów z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <0,7 i z FEV₁ ≤ 70% wartości należnej. W badaniach uczestniczyli pacjenci, którzy uzyskali ≥ 2 punkty wg zmodyfikowanej skali MRC, oceniającej nasilenie duszności.

Do udziału w badaniu nie kwalifikowano pacjentów hospitalizowanych z powodu POChP lub astmy w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Astma oraz inne zaburzenia ze strony układu oddechowego stanowiły przeciwwskazanie do włączenia pacjentów do badania.

Podsumowując populacje pacjentów we wszystkich ocenianych próbach klinicznych są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

7.3.3. Skuteczność kliniczna

7.3.3.1. Wartość FEV₁ trough

W poniższej tabeli przedstawiono różnice średnich zmian w wartościach parametru FEV₁, mierzonego podczas najniższego stężenia leku (FEV₁ trough), obliczone dla porównań bezpośrednich UMEC vs UMEC/VI oraz TIO vs UMEC/VI oraz porównania pośredniego UMEC vs TIO.

Tabela 86.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ trough podczas terapii trwającej 24 tygodnie (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
FEV ₁ trough	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	-0,05 (-0,09; -0,02)	-0,09 (-0,12; -0,07)	0,04 (-0,003; 0,08)
		Decramer 2014a	-0,09 (-0,14; -0,04)		
	Decramer 2014b	-0,06 (-0,11; -0,009)			
	Maleki-Yazdi 2014	-0,11 (-0,14; -0,08)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w wartości parametru FEV₁ trough podczas 24 tygodni leczenia.

7.3.3.2. Wartość FEV₁ peak

Różnice średnich zmian w wartościach parametru FEV₁ peak pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi podczas 24 tygodni leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ peak podczas terapii trwającej 24 tygodnie (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
FEV ₁ peak	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	-0,09 (-0,13; -0,06)	-	0,0 (-0,05; 0,05)
		Decramer 2014a	-0,07 (-0,12; -0,02)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	-0,09 (-0,14; -0,04)	-0,09 (-0,12; -0,06)	
		Maleki-Yazdi 2014	-0,09 (-0,13; -0,06)		

Obie porównywane grupy terapeutyczne (UMEC vs TIO) są zbliżone pod względem różnicy średnich zmian w zakresie parametru FEV₁ peak podczas 24 tygodni terapii.

7.3.3.3. Pole pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁)

We wszystkich próbach klinicznych włączonych do analizy oceniano parametr FEV₁ AUC_(0-6h). Okres leczenia wynosił 24 tygodnie.

Wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 88.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru AUC_(0-6h) (FEV₁) podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
AUC _(0-6h) (FEV ₁)	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	-0,09 (-0,13; -0,06)	-	0,01 (-0,03; 0,05)
		Decramer 2014a	-0,07 (-0,12; -0,02)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	-0,10 (-0,14; -0,05)	-0,10 (-0,12; -0,07)	

		Maleki-Yazdi 2014	-0,11 (-0,14; -0,07)		
--	--	----------------------	-------------------------	--	--

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie parametru FEV₁ AUC_(0-6 h).

7.3.3.4. Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h

Wyniki analizy pośredniej dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 89.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia wzrostu FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Wzrost FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6h	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,64 (0,48; 0,85)	-	1,28 (0,90;1,81)
		Decramer 2014a	0,40 (0,26; 0,61)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,50 (0,33; 0,75)	0,50 (0,41;0,61)	
		Maleki-Yazdi 2014	0,55 (0,42; 0,73)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku wynosi 1,28 (95% CI: 0,90; 1,81), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych UMEC szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego jest wyższa i stanowi 128% analogicznej szansy w grupie pacjentów stosujących TIO. Obliczony iloraz szans jest korzystny dla pacjentów leczonych UMEC, jednak nie wykazuje istotności statystycznej.

7.3.3.5. Wzrost FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L

W badaniach włączonych do analizy rejestrowano odsetki pacjentów, u których obserwowano wzrost parametru FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

Wyniki analizy pośredniej dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 90.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia wzrostu FEV₁ trough o $\geq 0,1$ L podczas 24 tygodni terapii; UMEC vs TIO

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Wzrost FEV ₁ trough o $\geq 0,1$ L	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,77 (0,59; 1,02)	0,53 (0,44; 0,65)	1,45 (1,04; 2,03)
		Decramer 2014a	0,50 (0,33; 0,76)		
	Decramer 2014b	0,71 (0,47; 1,05)			
	Maleki-Yazdi 2014	0,48 (0,37; 0,63)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Obliczony iloraz szans wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ trough $\geq 0,1$ L wynosi 1,45 (95% CI: 1,04; 2,03), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych UMEC szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego jest wyższa i stanowi 145% analogicznej szansy w grupie pacjentów stosujących TIO. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem.

7.3.3.6. Natężona pojemność życiowa (FVC trough)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego - natężona pojemność życiowa (FVC trough) podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Natężona pojemność życiowa (FVC trough)	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	-0,07 (-0,13; -0,02)	-0,11 (-0,15; -0,07)	0,04 (-0,03; 0,11)
		Decramer 2014a	-0,07 (-0,16; 0,02)		
	Decramer 2014b	-0,10 (-0,18; -0,02)			
	Maleki-Yazdi 2014	-0,12 (-0,17; -0,07)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy średnich zmian w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), mierzonej podczas najniższego stężenia leku (trough) podczas 24 tygodni leczenia.

7.3.3.7. Nasilenie duszności wg TDI

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian końcowych dla punktu końcowego – natężenie duszności wg TDI podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Nasilenie duszności wg TDI	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	-0,2 (-0,64; 0,24)	-	-0,20 (-0,81; 0,43)
		Decramer 2014a	0,1 (-0,45; 0,65)	-0,01 (-0,45; 0,42)	
	Decramer 2014b	-0,2 (-0,91; 0,51)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			
Nasilenie duszności wg TDI	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014a	0,1 (-0,45; 0,65)	-0,01 (-0,45; 0,42)	-0,20 (-0,81; 0,43)
		Decramer 2014b	-0,2 (-0,91; 0,51)		
		Maleki-Yazdi 2014	-		
		Donohue 2013	-0,2 (-0,64; 0,24)		

Wśród pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej (TIO) redukcję nasilenia duszności wg TDI wynoszącą -0,20 (95% CI: -0,81; 0,43) po 24 tygodni leczenia. Uzyskana różnica nie wykazuje istotności statystycznej, jak również klinicznej.

7.3.3.8. Odpowiedź na leczenie wg TDI

Wyniki pośredniej analizy dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 93.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Odpowiedź na leczenie wg TDI	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,81 (0,61; 1,08)	-	0,83 (0,55; 1,24)
		Decramer 2014a	1,22 (0,80; 1,87)	0,98 (0,74; 1,30)	
	Decramer 2014b	0,79 (0,52; 1,20)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			
Odpowiedź na leczenie wg TDI	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014a	1,22 (0,80; 1,87)	0,98 (0,74; 1,30)	0,83 (0,55; 1,24)
		Decramer 2014b	0,79 (0,52; 1,20)		
		Maleki-Yazdi 2014	-		
		Donohue 2013	0,81 (0,61; 1,08)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt wynosi 0,83 (95% CI: 0,55; 1,24), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych UMEC szansa na redukcję nasilenia duszności stanowi 83%

analogicznej szansy w grupie pacjentów stosujących TIO. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

7.3.3.9. Ocena duszności wg skali SOBDA

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 94.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – ocena duszności wg skali SOBDA podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Ocena duszności wg skali SOBDA	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,07 (-0,01; 0,15)	-	0,03 (-0,08; 0,14)
		Decramer 2014a	0,0 (-0,11; 0,11)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,08 (-0,03; 0,19)	0,04 (-0,04; 0,12)	
		Maleki-Yazdi 2014	-		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących redukcji nasilenia duszności ocenianych w skali SOBDA podczas 24 tygodni leczenia.

7.3.3.10. Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg SOBDA podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,88 (0,65; 1,20)	0,97 (0,72; 1,32)	0,91 (0,59; 1,40)
		Decramer 2014a	1,10 (0,70; 1,74)		
	Decramer 2014b	0,89 (0,58; 1,39)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy w zakresie redukcji nasilenia duszności wg SOBDA wynosi 0,91 (95% CI: 0,59; 1,40) co oznacza, iż szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg SOBDA przejawiającej się zmniejszeniem duszności w obu ocenianych grupach terapeutycznych jest porównywalna. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.3.3.11. Zaostrzenia POChP

Wyniki pośredniej analizy skuteczności klinicznej dla punktu końcowego zaostrzenia POChP podczas 24 tygodniowego okresu terapii zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Zaostrzenia POChP	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,13 (0,68; 1,90)	0,93 (0,41; 2,08)*^ 0,61 (0,36; 1,02)&	1,22 (0,47; 3,18)^ 1,85 (0,89; 3,85)&
		Decramer 2014a	0,79 (0,32; 1,93)		
	Decramer 2014b	0,51 (0,24; 1,05)			
	Maleki-Yazdi 2014	1,88 (0,97; 3,76)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

*Stwierdzono heterogeniczność wyniku Cochran Q = 7,967891 (df = 2) P = 0,0186. Potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie *Maleki-Yazdi 2014*.

^ Wynik analizy z uwzględnieniem wszystkich ocenianych badań (*Donohue 2013 vs Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)

& Wynik analizy wrażliwości z wyłączeniem badania *Maleki-Yazdi 2014*. Wyłączenie badania eliminuje heterogeniczność (Breslow-Day = 0,646016 (df = 1) P = 0,4215 Cochran Q = 0,643682 (df = 1) P = 0,4224). Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP wynosi 1,22 (95% CI: 0,47; 3,18), co oznacza, iż szansa wystąpienia zaostrzenia choroby wśród pacjentów leczonych UMEC stanowi 122% analogicznej szans w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

Obliczony w wyniku porównania pośredniego parametr OR z uwzględnieniem danych z analizy wrażliwości wykazuje ten sam kierunek efektu oraz brak istotności statystycznej.

7.3.3.12. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 97.
Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –HR wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	HR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Czas do wystąpienia zaostrzenia	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,25 (0,77; 2,0)	-	1,29 (0,49; 3,38)^ 1,98 (0,99; 3,97)&
		Decramer 2014a	0,83 (0,39; 2,0)	0,97 (0,42; 2,25)* 0,63 (0,38; 1,04)&	
	Decramer 2014b	0,53 (0,28; 1,0)			
	Maleki-Yazdi 2014	2,0 (1,0; 3,33)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

*Stwierdzono heterogeniczność wyniku (Cochran Q = 9,113477, P = 0,0105). Potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie *Maleki-Yazdi 2014*.

^ Wynik analizy z uwzględnieniem wszystkich ocenianych badań (*Donohue 2013 vs Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)

& Wynik analizy wrażliwości z wyłączeniem badania *Maleki-Yazdi 2014*

Obliczony hazard względny wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby wynosi 1,29 (95% CI: 0,49; 3,38), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby wśród pacjentów leczonych UMEC stanowi 129% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Obliczony w wyniku porównania pośredniego parametr HR z uwzględnieniem danych z analizy wrażliwości wykazuje ten sam kierunek efektu oraz nie wykazuje istotności statystycznej.

7.3.3.13. Stosowanie terapii ratunkowej

Dane dotyczące zmian w częstości stosowania leków ratunkowych w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów podczas 24 tygodni terapii zestawiono poniżej.

Tabela 98.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – stosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Stosowanie terapii ratunkowej	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,6 (0,16; 1,04)	-	0,07 (-0,42; 0,56)
		Decramer 2014a	0,6 (0,05; 1,15)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,6 (0,05; 1,15)	0,53 (0,32; 0,74)	
		Maleki-Yazdi 2014	0,5 (0,25; 0,75)		

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości stosowania terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia.

7.3.3.14. Jakość życia wg SGRQ

Dane dotyczące punktu końcowego.

Tabela 99.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – jakość życia pacjentów wg SGRQ podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Jakość życia pacjentów wg SGRQ	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,82 (-1,26; 2,90)	-	-0,40 (-2,80; 2,00)
		Decramer 2014a	-0,75 (-3,62; 2,12)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,17 (-2,51; 2,85)	1,22 (0,03; 2,42)	
		Maleki-Yazdi 2014	2,1 (0,59; 3,61)		

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem jakości życia pacjentów ocenianej wg SGRQ. Obliczona różnica średnich zmian wynosi -0,40 (95% CI: -2,80; 2,00). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.3.3.15. Poprawa jakości życia w skali SGRQ

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 100.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia w skali SGRQ podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Klinicznie istotna poprawa wg SGRQ	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,84 (0,63; 1,11)	0,84 (0,70; 1,01)	1,00 (0,71; 1,40)
		Decramer 2014a	1,00 (0,68; 1,47)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	1,04 (0,71; 1,51)		
		Maleki-Yazdi 2014	0,70 (0,54; 0,91)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia według SGRQ wynosi 1,00 (95% CI: 0,71; 1,40). W związku z powyższym należy wnioskować o porównywalnej skuteczności ocenianych interwencji (UMEC vs TIO) w zakresie istotnej klinicznie poprawy jakości życia pacjentów, ocenianej w skali SGRQ.

7.3.4. Bezpieczeństwo

7.3.4.1. Zgony

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Zgony	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,99 (0,20; 4,92)	1,75 (0,53; 5,71)	0,57 (0,08; 4,16)
		Decramer 2014a	0,14 (0,003; 6,95)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	1,97 (0,20; 19,06)		

		Maleki-Yazdi 2014	2,39 (0,54; 10,55)		
--	--	-------------------	-----------------------	--	--

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,57 (95% CI: 0,08; 4,16), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem jest niższa i stanowi 57% analogicznej szansy w grupie tiotropium. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.3.4.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 102.
Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata z badania ogółem	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,19 (0,84; 1,69)	0,97 (0,75; 1,26)	1,23 (0,79; 1,90)
		Decramer 2014a	1,02 (0,57; 1,81)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,67 (0,41; 1,10)		
		Maleki-Yazdi 2014	1,23 (0,82; 1,86)		

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem.

7.3.4.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 103.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,50 (0,84; 2,72)	0,72 (0,46; 1,13)	2,08 (0,99;4,37)
		Decramer 2014a	1,02 (0,35; 2,95)		
	Decramer 2014b	0,53 (0,23; 1,21)			
	Maleki-Yazdi 2014	0,78 (0,35; 1,68)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych wynosi 2,08 (95% CI: 0,99; 4,37). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.3.4.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 104.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,99 (0,50; 1,97)	1,48 (0,95; 2,32)	0,67 (0,30; 1,52)
		Decramer 2014a	1,01 (0,30; 3,46)		
	Decramer 2014b	1,10 (0,45; 2,72)			
	Maleki-Yazdi 2014	2,01 (1,03; 4,09)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 0,67 (95% CI: 0,30; 1,52), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem jest niższa i stanowi 67% analogicznej szansy

w grupie tiotropium. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych UMEC, nie jest istotny statystycznie.

7.3.4.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 105.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu naruszenia protokołu podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,15 (0,39; 3,45)	-	1,00 (0,23; 4,40)
		Decramer 2014a	-	1,15 (0,42; 3,19)	
	Decramer 2014b	0,30 (0,05; 1,75)			
	Maleki-Yazdi 2014	2,26 (0,65; 7,85)			

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z powodu naruszenia protokołu.

7.3.4.6. Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 106.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	0,85 (0,37; 1,95)	-	1,00 (0,31; 3,20)
		Decramer 2014a	1,02 (0,23; 4,53)	0,85 (0,38; 1,93)	
	Decramer 2014b	0,75 (0,21; 2,52)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów, prowadzących

do wycofania pacjentów z badania. Obliczony iloraz szans wynosi 1,00 (95% CI: 0,31; 3,20) i jest nieistotny statystycznie.

7.3.4.7. Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody

Obliczone ilorazy szans utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 24 tygodni terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu wycofania zgody podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,33 (0,64; 2,84)	-	1,62 (0,65; 4,04)
		Decramer 2014a	1,02 (0,35; 2,97)		
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Decramer 2014b	0,66 (0,19; 2,13)	0,82 (0,48; 1,38)	
		Maleki-Yazdi 2014	0,79 (0,32; 1,89)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu wycofania zgody wynosi 1,62 (95% CI: 0,65; 4,04). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

7.3.4.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas leczenia

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 108.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas leczenia	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,29 (0,69; 2,44)	-	1,42 (0,48; 4,18)*^ 0,99 (0,41; 2,38)&
		Decramer 2014a	1,95 (0,71; 5,90)	0,91 (0,38; 2,20)*^ 1,31 (0,71; 2,44)&	
	Decramer 2014b	0,39 (0,15; 0,90)			
	Maleki-Yazdi 2014	1,07 (0,50; 2,30)			

*Stwierdzono heterogeniczność wyniku Breslow-Day = 7,442446 (df = 2) P = 0,0242 Cochran Q = 7,124188 (df = 2) P = 0,0284. Potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie *Decramer 2014b*.

^ Wynik analizy z uwzględnieniem wszystkich ocenianych badań (*Donohue 2013 vs Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)

& Wynik analizy wrażliwości z wyłączeniem badania *Decramer 2014 b*. Wyłączenie badania *Decramer 2014 b* eliminuje heterogeniczność: Cochran Q = 0,812466 (df = 1) P = 0,3674, Moment-based estimate of between studies variance = 0, Breslow-Day = 0,734538 (df = 1) P = 0,3914, Cochran Q = 0,730131 (df = 1), p = 0,3928

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia.

7.3.4.9. Ciężkie zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 109.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Ciężkie zdarzenia niepożądane po leczeniu	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	2,49 (0,48; 12,90)	-	17,79 (0,94; 337,86)
		Decramer 2014a	0,14 (0,009; 2,20)	0,14 (0,01; 1,32)	
	Decramer 2014b	0,14 (0,003; 6,88)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji.

7.3.4.10. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 110.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24 tygodni leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Zdarzenia niepożądane podczas leczenia	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	<i>Donohue 2013</i>	1,01 (0,77; 1,34)	-	1,19 (0,85; 1,67)
		<i>Decramer 2014a</i>	0,63 (0,43; 0,92)	0,85 (0,70; 1,03)	
	<i>Decramer 2014b</i>	1,00 (0,68; 1,47)			
	<i>Maleki-Yazdi 2014</i>	0,91 (0,70; 1,18)			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia. Obliczony iloraz szans wynosi 1,19 (95% CI: 0,85; 1,67) i jest nieistotny statystycznie.

7.3.4.11. Zdarzenia niepożądane po leczeniu

Wynik analizy pośredniej zestawiono w tabeli.

Tabela 111.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 24 tygodniach leczenia (UMEC vs TIO)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO
Zdarzenia niepożądane po leczeniu	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	Donohue 2013	1,50 (0,62; 3,78)	-	2,63 (0,66; 10,51)
		Decramer 2014a	0,37 (0,09; 1,49)	0,57 (0,20; 1,63)	
	Decramer 2014b	1,01 (0,20; 5,05)			
	Maleki-Yazdi 2014	-			
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg				

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas obserwacji. Obliczony iloraz szans wynosi 2,63 (95% CI: 0,66; 10,51) i jest nieistotny statystycznie.

8. POŚREDNIA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEKLIDYNIOWEGO BROMKU Z BROMKIEM GLIKOPIRONIUM PODCZAS 24-26 TYGODNI LECZENIA

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej umeklidynium stosowanego w dawce 65µg (UMEC) w porównaniu z bromkiem glikopironium (GLY), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w stopniu II-IV zgodnie z kryteriami GOLD, niezależnie od długości stosowanej terapii.

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*Donohue 2013*) porównujące efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg (UMEC) z UMEC/VI w dawce 62,5/25 µg, wilanterolem w dawce 25 µg oraz placebo (PL). Okres leczenia wynosił 24 tygodnie.

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego dla umeklidyniowego bromku, żadna z analizowanych w badaniu *Donohue 2013* opcji terapeutycznych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla umeklidyniowego bromku stosowanego w dawce 62,5µg.

W związku z powyższym autorzy przeglądu rozważyli możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku z bromkiem glikopironium przez wspólną grupę referencyjną.

Podjmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (UMEC vs GLY), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Następnie przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla bromku glikopironium. W wyniku niniejszego wyszukiwania odnaleziono opublikowane badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku stosowanego w dawce 62,5µg (UMEC) z bromkiem glikopironium przez wspólną grupę referencyjną taką jak placebo (PL) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

8.1. Efektywność kliniczna umeklidyniowego bromku w porównaniu z placebo podczas 24 tyg. leczenia

Odnaleziono jedno badanie kliniczne porównujące umeklidynium w dawce 62,5µg z placebo u dorosłych pacjentów z POChP (*Donohue 2013*) podczas 24 tygodniowego okresu leczenia.

Tak jak wspomniano powyżej, w niniejszej publikacji *Donohue 2013* uwzględniono również grupy terapeutyczne stosujące UMEC/VI w dawce 62,5/25µg oraz wilanterol w dawce 25 µg. Ze względu na cel niniejszego porównania tj. pośrednia analiza UMEC vs GLY, przez wspólną grupę referencyjną (PL), pozostałe opcje terapeutyczne takie jak UMEC/VI oraz VI nie zostały poddane analizie.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Donohue* z 2013 roku [1]), dodatkowe dane dotyczące niniejszej próby klinicznej zostały uwzględnione w bazie *GSK Clinical Study Register* [3] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2].

W celu przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej (UMEC vs PL), autorzy w pierwszej kolejności wykorzystali dane zawarte w publikacji *Donohue 2013*, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

W badaniu *Donohue 2013* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania umeklidynium w dawce 62,5 µg (dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana) z placebo, raz na dobę, w populacji dorosłych pacjentów, z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP.

Celem badania była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa UMEC vs PL, w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Charakterystykę badania *Donohue 2013* przedstawiono w rozdziale 7.1.1

W badaniu *Donohue 2013* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania umeklidynium w dawce 62,5 µg (dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana) z placebo, raz dziennie, w próbie dorosłych pacjentów, z umiarkowaną oraz ciężką postacią POChP. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa UMEC vs PL, w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

8.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Donohue 2013* przedstawiono w rozdziale 7.1.2

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Donohue 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 112.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Donohue 2013)

Parametr	Donohue 2013 (II A)	
	UMEC 62,5µg	PL
Liczebność populacji, N	418	280
Wiek w latach, średnia (SD)	64,0 (9,16)	62,2 (9,04)
Płeć męska, n (%)	298 (71)	195 (70)
Płeć żeńska, n (%)	120 (29)	85 (30)
Aktualni palacze w czasie skriningu*, n (%)	207 (50)	150 (54)
Szacowana liczba paczko-lat, średnia (SD)	46,8 (27,03)	47,2 (27,21)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS, n (%)	219 (52)	137 (49)
FEV ₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD)	46,8 (13,39)	46,7 (12,71)
FEV ₁ /FVC po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD)	46,8 (11,07)	47,1 (11,47)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD [^] , n (%)	II	191 (46)
	III	172 (41)
	IV	54 (13)
Odwracalność obturacji oskrzeli po salbutamolu, średnia w % (SD)	13,9 (14,92)	15,3 (15,54)
Odwracalność obturacji oskrzeli po salbutamolu i ipratropium**, średnia w % (SD)	22,3 (18,51)	22,7 (19,61)
Pacjenci z odwracalnością obturacji oskrzeli po podaniu salbutamolu, n (%)	121 (29)	91 (33)
Pacjenci z odwracalnością obturacji oskrzeli po podaniu salbutamolu i ipratropium, n (%)	223 (54)	146 (54)

*Aktualni palacze: osoby palące w ciągu 6 miesięcy, ^Charakterystyka stopnia ciężkości wg GOLD dotyczy 417 pacjentów z grupy UMEC; **Odwracalność obturacji po podaniu salbutamolu oraz ipratropium była definiowana, jako wzrost FEV₁ ≥12% i 0,2 L po podaniu obu leków

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż porównywane grupy były wyjściowo zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych i klinicznych.

8.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (UMEC vs PL) zastosowanych w badaniu *Donohue 2013*.

Tabela 113.
Charakterystyka interwencji (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	Umeklidynium przyjmowany raz na dobę w dawce 62,5 µg (dobowa dawka dostarczana: 55 µg)	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora DPI-Ellipta (rano)	24 tyg.
	PL	Placebo (raz na dobę)	Wziewnie za pomocą inhalatora DPI (rano)	

Podczas badania *Donohue 2013* dozwolone było stosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu (albuterolu). Ponadto, w czasie trwania badania było dozwolone stosowanie wGKS w stałej dawce ≤ 1000 µg/dzień flutikazonu bądź jego odpowiednika.

Badanie obejmowało: skrining (wizyta 1), 7-14 dniową fazę *run-in* dla pacjentów spełniających kryteria włączenia oraz 24-tygodniowy okres leczenia. Randomizację przeprowadzono w trakcie wizyty 2.

8.1.3. Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu *Donohue 2013* i sposoby oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych: UMEC 62,5µg vs PL (*Donohue 2013*)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Parametry spirometryczne – ocena funkcji płuc		
Wartość FEV₁ trough	Głównym (pierwszorzędownym) punktem końcowym jest parametr FEV ₁ , mierzony przy niskim stężeniu leku w organizmie w dwóch punktach czasowych: 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu dawki leku w dniu 168. Punkt końcowy oceniano po 169 dniach leczenia. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI oraz średnią wartość końcową (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>)	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartość FEV₁ peak	W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI oraz średnią wartość końcową (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Pole pod krzywą AUC_(0-6h) (FEV₁)	<p>Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV₁, zdefiniowany, jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu.</p> <p>Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV₁: oblicza się jako iloraz pola powierzchni pod krzywą (iloczyn kolejnych wartości FEV₁ [w litrach] i czasu [w minutach]) i rzeczywistego czasu obserwacji chorego (w minutach) podczas badania spirometrycznego.</p> <p>Średnia ważona różnica (WM) dla FEV₁ obliczana była w ciągu 0-6 godzin po zastosowaniu leku.</p> <p>W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI oraz średnią wartość końcową (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach.</p>	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ o ≥12% i ≥0,2 L w ciągu 0-6 h	Liczba i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV ₁ (objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu), względem wartości wyjściowej o ≥12% i ≥200 ml po 168 dniach terapii, ocenianej w dowolnym punkcie czasowym w ciągu 0-6 h po podaniu leku.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wzrost FEV₁ trough o ≥ 0,1 L	Liczba i odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie efektu bronchodilatacyjnego wyrażonego, jako wzrost wartości FEV ₁ względem wartości początkowych o ≥100 ml w 169 dniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC trough)	<p>Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku.</p> <p>Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian w wartości parametru FVC ocenianego w 169 dniu terapii względem wartości wyjściowej oraz średnią wartość końcową po 169 dniach (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>).</p>	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	<p>W badaniu oceniono średnią końcową liczbę punktów wg wskaźnika TDI oceniającego stopień nasilenia duszności.</p> <p>Niniejszy wskaźnik składa się z 3 domen ocenianych w zakresie od -3 do 3 punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ upośledzenie czynnościowe; ➤ trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego; ➤ trudności związane z wysiłkiem. <p>Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 punktów (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 – niskie nasilenie duszności).</p> <p>Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.</p> <p>Poprawę oznacza: wynik rosnący.</p>	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Odpowiedź na leczenie wg TDI	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję duszności po 24 tygodniach leczenia.</p> <p>Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.</p>	OR (95%CI) znamiennosc statystyczna
Ocena duszności wg SOBDA	<p>Kwestionariusz SOBDA służy do oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności. Składa się on z 13 codziennych czynności ocenianych w zakresie od 1 do 4 punktów (1 pkt. oznacza brak duszności, 4 pkt. – poważna duszność).</p> <p>Wynik całkowity mieści się w zakresie 1-4 punkty.</p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich zmian po 24 tygodniach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Poprawę oznacza: wynik malejący.</p>	MD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie istotnej klinicznie poprawy według kwestionariusza SOBDA zdefiniowanej, jako redukcja liczby punktów, o co najmniej 0,1 po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	OR(95%CI) znamienność statystyczna
Zaostrzenia POChP	Zaostrzenie POChP definiowano, jako ostre pogorszenie objawów POChP wymagające zastosowania interwencji terapeutycznej innej niż lek stosowany w ramach badania czy terapii ratunkowej salbutamolem/albuterolem. Jeśli istnieje konieczność zastosowania antybiotykoterapii, systemowo kortykosteroidów, i/lub hospitalizacji. W badaniu <i>Donohue 2013</i> analizowano częstość wystąpienia po 24 tyg. leczenia zaostrzeń POChP w trakcie leczenia (<i>on-treatment</i>) oraz po leczeniu (<i>post-treatment</i>).	OR (95%CI) znamienność statystyczna
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia POChP podczas leczenia(<i>on-treatment</i>).	HR (95%CI) znamienność statystyczna (p)
Stosowanie terapii ratunkowej	Różnica średnich zmian w częstości stosowania leczenia doraźnego, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów/inhalacji salbutamolem podczas 24 tygodni terapii. Dodatkowo w ramach dodatkowej interwencji stosowano antybiotyki, GKS i/lub leczenie ratunkowe lub hospitalizację.	MD (95%CI) znamienność statystyczna
Jakość życia		
Jakość życia wg SGRQ	Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 50 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia. W badaniu wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian wraz z 95% CI oraz średnią wartość końcową (wyrażone za pomocą LSM – <i>least squares mean</i>) po 168 dniach leczenia. Poprawę oznacza: wynik malejący.	MD (95%CI) znamienność statystyczna (p)
Poprawa jakości życia wg SGRQ	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano jako ≥ 4 punktową redukcję liczby punktów w niniejszej skali, w porównaniu do wartości wyjściowej.	OR(95%CI) znamienność statystyczna

8.1.3.1. Wartość FEV₁ *trough*, FEV₁ *peak* oraz pole pod krzywą AUC 0-6h (FEV₁)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) przedstawiono w postaci *trough* FEV₁ (wartość mierzona przy niskim stężeniu leku), *peak* FEV₁ (wartość mierzona przy najwyższym stężeniu leku). Oceniono ponadto wartości końcowe AUC FEV₁ pomiędzy punktami czasowymi 0-6 godz. po dawce.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 115.
Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ podczas 24 tygodni leczenia (Donohue 2013)

Badanie	I	N	Średnia zmiana [^] (SD*)	Różnica średnich zmian [L] ^{^^} (95% CI), p	Średnia końcowa ^{^\$} (SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE	
Wartość FEV₁ trough (dzień 169)								
Donohue 2013 (IIA)	UMEC 62,5 µg	418	0,119 (0,26)	0,12 (0,08; 0,16); p≤0,001	1,354 (0,26)	0,12 (0,08; 0,15)	Wysoka	
	PL	280	0,004 (0,26)		1,239 (0,26)			
	Wartość FEV₁ peak (dzień 168)							
	UMEC 62,5 µg	418	0,226 (0,28)	0,13 (0,09; 0,17); p≤0,001	1,460 (0,28)	0,13 (0,09; 0,17)	Wysoka	
	PL	280	0,096 (0,28)		1,331 (0,28)			
	Pole pod krzywą AUC₀₋₆ (FEV₁) (dzień 168)							
UMEC 62,5 µg	418	0,151 (0,26)	0,15 (0,11; 0,19); p≤0,001	1,387 (0,26)	0,15 (0,11; 0,19)	Wysoka		
PL	280	0,001 (0,26)		1,237 (0,26)				

[^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, ^{^^} różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; *Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^{\$}Dane zaczerpnięte z rekordu z bazy *GSK Clinical Study Register* [3]

Średnia zmiana wartości *trough* FEV₁ po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych była istotnie wyższa w grupie UMEC (0,119 litra) niż w grupie PL (0,004 litra). Odnotowana różnica średnich zmian wynosi 0,12 (95% CI: 0,08; 0,16) i jest znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, w ocenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) mierzonej przy najniższym stężeniu leku, terapia UMEC jest skuteczniejsza od PL. Obliczona różnica średnich końcowych wartości w zakresie objętości powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzonego przy najniższym stężeniu leku wynosi 0,12 (95% CI: 0,08; 0,15). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica średnich zmian dla wartości FEV₁, mierzona przy najwyższym stężeniu leku (*peak*) wynosi 0,13 (95% CI: 0,09; 0,17) i jest znamienne statystycznie na korzyść UMEC (p≤0,001). Obliczona różnica średnich końcowych wartości FEV₁ *peak* wynosi 0,13 (95% CI: 0,09; 0,17). Uzyskany wynik jest znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Leczenie UMEC wykazało również istotnie wyższą niż PL skuteczność w zakresie różnicy średnich zmian, oraz różnicy średnich końcowych wartości w zakresie pola pod krzywą AUC₀₋₆ (FEV₁),

ocenianych podczas 24 tygodni terapii.

Powyższe wyniki oznaczają, że u pacjentów z POChP 24 tyg. leczenie UMEC pozwala na uzyskanie lepszych wyników w zakresie funkcji płuc, mierzonej wartością *trough* FEV₁, *peak* FEV₁ oraz AUC_{0-6h} FEV₁ niż zastosowanie PL.

8.1.3.2. Wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h

W badaniu *Donohue 2013* porównano również proporcje pacjentów, u których obserwowano wzrost parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 116.
Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L wraz z obliczonymi parametrami; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95%CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	207 (50)	5,72 (3,85; 8,6)	3,38 (2,53; 4,58)	3 (3; 4)	Wysoka
	PL	280	41 (15)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Szansa uzyskania wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku była istotnie wyższa podczas stosowania ocenianej interwencji (UMEC) niż po zastosowaniu PL.

Obliczony iloraz szans wzrostu parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku wynosi 5,72 (95% CI: 3,85; 8,6), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych UMEC jest 5,72 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów otrzymujących PL. Obliczona korzyść względna wynosi 3,38 (95% CI: 2,53; 4,58), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu wartości parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia w grupie UMEC jest 3,38 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL.

Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4). Oznacza to, że lecząc 3 pacjentów UMEC zamiast PL przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia wzrostu wartości parametru FEV₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia.

8.1.3.3. Wzrost FEV₁ o $\geq 0,1$ L

W badaniu *Donohue 2013* analizowano odsetki pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia (dzień 169) nastąpił wzrost parametru *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 117.

Liczy i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV₁ o ≥ 0,1 L wraz z obliczonymi parametrami; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95%CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	177 (43)	3,15 (2,18; 4,58)	2,24 (1,72; 2,93)	5 (4; 7)	Wysoka
	PL	280	53 (19)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego: wzrost parametru *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej o ≥0,1 L wynosi 3,15 (95% CI: 2,18; 4,58). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych UMEC jest 3,15 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych PL.

Obliczona korzyść względna wynosi 2,24 (95% CI: 1,72; 2,93), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie UMEC jest 2,24 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7). Oznacza to, że lecząc 5 pacjentów UMEC zamiast PL przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wzrostu wartości parametru *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej o ≥0,1 L. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

8.1.3.4. Natężona pojemność życiowa (FVC *trough*)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC *trough*), wyrażone jako różnice średnich zmian oraz różnice średnich końcowych wartości parametru *trough* FVC (mierzone przy najniższym stężeniu leku) podczas 24 tyg. leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118.

Różnice średnich zmian: *trough* FVC podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Intwrrwencja	N	Średnia zmiana [^] (SD*)	Różnica średnich zmian ^{^^} [L] (95% CI), p	Średnia końcowa ^{^\$} (SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	0,188 (0,42)	0,18 (0,11; 0,24) p≤0,001	2,843 (0,42)	0,17 (0,11; 0,24)	Wysoka
	PL	280	0,014 (0,43)		2,669 (0,43)		

[^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, ^{^^} różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; *Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^{\$}Dane zaczerpnięte z rekordu z bazy GSK Clinical Study Register [3]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs PL) autorzy badania Donohue 2013 odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FVC na korzyść ocenianej interwencji (p≤0,001). Obliczona różnica średnich zmian dla wartości *trough* FVC wynosi 0,18

(95% CI: 0,11; 0,24), świadcząc o większej poprawie natężonej pojemności życiowej (*trough* FVC) w grupie pacjentów otrzymujących UMEC w porównaniu do pacjentów przyjmujących PL.

8.1.3.5. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

Zmiany nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (*focal score*) oceniono w badaniu *Donohue 2013*, w 24 tygodniu obserwacji (dzień 168). Wyniki zostały wyrażone jako średnie końcowe w TDI, przy czym wynik w TDI oznacza poprawę lub pogorszenie objawów w zdefiniowanym okresie.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 119.
Nasilenie duszności według wskaźnika TDI (TDI *focal score*) po 24 tygodniach leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD [*])	Różnica średnich końcowych (95% CI), p&	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	2,2 [^] (3,27)	1,0 (0,5; 1,5) [^] ; p≤0,001	Wysoka
	PL	280	1,2 [^] (3,35)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, [^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, & Obliczono przez autorów badania *Donohue 2013*

W badaniu *Donohue 2013* odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie nasilenia duszności (TDI *focal score*) u pacjentów leczonych UMEC w porównaniu z PL (p≤0,001). Zatem, zastosowanie UMEC przez 24 tygodnie jest związane z istotnym klinicznie zmniejszeniem duszności wg TDI w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano placebo.

8.1.3.6. Odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI

W badaniu *Donohue 2013* oceniono również proporcje pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia (dzień 168) wystąpiła istotna klinicznie poprawa nasilenia duszności (TDI *focal score*), zdefiniowana jako zmiana o ≥1 pkt.

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

Tabela 120.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stopnia duszności według wskaźnika TDI po 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	207 (50)*	1,61 (1,17; 2,22)	1,31 (1,1; 1,57)	9 (6; 25)	Wysoka
	PL	280	106 (38)*				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę stopnia duszności według wskaźnika TDI jest większy w grupie ocenianej interwencji (53%) w porównaniu do grupy kontrolnej (41%).

Obliczony dla ocenianego punktu końcowego (TDI \geq 1 pkt) iloraz szans wynosi 1,61 (95% CI: 1,17; 2,22). A zatem, zastosowanie UMEC przez 24 tygodnie związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą w zakresie odczuwanej przez pacjenta duszności, niż w przypadku stosowania PL.

Obliczona korzyść względna wynosi 1,31 (95% CI: 1,1; 1,57), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie UMEC jest 1,31 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 25). Oznacza to, że lecząc 9 pacjentów UMEC zamiast PL przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku istotnego klinicznie zmniejszenia duszności wg TDI.

8.1.3.7. Ocena duszności według skali SOBDA

W próbie klinicznej *Donohue 2013* dokonano również oceny duszności za pomocą skali SOBDA (*Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire*, skala oceny duszności podczas wykonywania codziennych aktywności).

W poniższej tabeli przedstawiona została średnia zmiana liczby punktów uzyskanych po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Wszystkie uwzględnione średnie są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat w/w punktu końcowego.

Tabela 121.

Różnice średnich zmian w zakresie oceny duszności w skali SOBDA; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana ^{^^} (SD)*	Różnica średnich zmian ^{^^} [pkt] (95% CI), p&	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-0,16 [^] (0,59)	-0,10 (-0,19; 0,00) [^] p<0,05	Wysoka
	PL	280	-0,06 [^] (0,62)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, [^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, ^{^^} - po 24 tyg. względem wartości wyjściowych, & Obliczono przez autorów badania *Donohue 2013*

Podczas 24 tygodniowej terapii, wśród pacjentów otrzymujących terapię UMEC odnotowano większą redukcję liczby punktów w skali SOBDA (-0,16 pkt) względem wartości wyjściowych w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PL (-0,06).

Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian w zakresie nasilenia duszności w skali SOBDA wynosi -0,10 (95% CI: -0,19; 0,00) i jest istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p<0,05).

8.1.3.8. Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano również odsetki pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia wystąpiła istotna klinicznie poprawa w zakresie duszności, zdefiniowana jako zmiana o $\geq 0,1$ pkt. wg kwestionariusza SOBDA.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 122.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SOBDA po 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	112 (27)*	1,6 (1,09; 2,38)	1,44 (1,08; 1,94)	13 (7; 55)	Wysoka
	PL	280	52 (19)*				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę o $\geq 0,1$ pkt. Wg kwestionariusza SOBDA były wyższe w grupie ocenianej interwencji (30%) w porównaniu do grupy kontrolnej (21%).

Obliczony dla omawianego punktu końcowego (SOBDA $\geq 0,1$ pkt) iloraz szans wynosi 1,6 (95% CI: 1,09; 2,38), co znaczy, że stosowanie UMEC przez 24 tygodnie związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą dotyczącą nasilenia duszności niż w przypadku stosowania PL.

Obliczona korzyść względna wynosi 1,44 (95% CI: 1,08; 1,94), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie UMEC jest 1,44 razy

większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 13 (95% CI: 7; 55). Oznacza to, że lecząc 13 pacjentów UMEC zamiast PL przez okres 24 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej poprawy wg skali SOBDA.

8.1.3.9. Zaostrzenia POChP

W badaniu *Donohue 2013* analizowano częstość wystąpienia po 24 tyg. leczenia zaostrzeń POChP w trakcie leczenia (*on-treatment*) oraz po leczeniu (*post-treatment*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 123.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby w trakcie leczenia (*on-treatment*) oraz po leczeniu (*post-treatment*); UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Obserwacja	Interwencja	N	n (%)	Liczba zaostrzeń	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	W trakcie leczenia §	UMEC 62,5 µg	418	33 (8)	35	0,60 (0,35; 1,02)	Wysoka
		PL	280	35 (13)	35		
	Po leczeniu §	UMEC 62,5 µg	418	2 (<1)	2	1,33 (0,13; 13,40)**	Wysoka
		PL	280	1 (<1)	1		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Obliczono metodą Peto

§Dane zaczerpnięte z rekordu z bazy *GSK Clinical Study Register* [3]

Dla omawianego okresu leczenia (*on-treatment*) u 33 pacjentów (8%) z grupy UMEC odnotowano wystąpienie 35 zaostrzeń choroby. Również w grupie kontrolnej (PL) liczba zaostrzeń wynosiła 35 (zaostrzenie POChP odnotowana u 13% pacjentów [35/280]).

W okresie po leczeniu (*post-treatment*) u 2 pacjentów (<1%) z grupy UMEC odnotowano wystąpienie 2 zaostrzeń choroby. Natomiast w grupie pacjentów z grupy kontrolnej liczba zaostrzeń była zbliżona i wynosiła 1 (odnotowana u 1 pacjenta [<1%]).

Obliczone ilorazy szans dla analizowanego punktu końcowego są nieistotne statystycznie.

8.1.3.10. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

W badaniu *Donohue 2013* przedstawiono wyniki oceniające czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia. Wynik przedstawiony został w postaci hazardu względnego (HR).

Tabela 124.
Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	b.d.	0,6 (0,4; 1,0)* p<0,05	Wysoka
	PL	280	b.d.		

*Dane obliczone przez autorów Donohue 2013

Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia obliczony przez autorów badania Donohue 2013 wynosi 0,6 (95% CI: 0,4; 1,0) i jest znamiennej statystycznie (p<0,05).

8.1.3.11. Stosowanie terapii ratunkowej

W badaniu Donohue 2013 analizowano zmianę w częstości stosowania leków ratunkowych - salbutamolu.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany w częstości stosowania leków ratunkowych (salbutamolu), w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów.

Tabela 125.
Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) podczas 24 tyg. okresu leczenia względem wartości wyjściowych; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI)	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-1,7** (3,27)	-0,3 (-0,8; 0,2)*	Wysoka
	PL	280	-1,4** (3,3)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, **Wyrażona za pomocą LSM (least squares mean), *Dane obliczone przez autorów Donohue 2013

Dobowa częstość stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) została ograniczona w obu grupach, wyższą redukcję obserwowano w grupie leczonej UMEC; (-1,7 vs -1,4); różnica średnich zmian w liczbie wziewów na dobę była nieistotna statystycznie.

8.1.3.12. Jakość życia wg SGRQ

W próbie klinicznej Donohue 2013 analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.

Ocena jakości życia według kwestionariusza SGRQ została przedstawiona, jako średnia zmiana w liczbie punktów w ww. skali po 24 tyg. leczenia (dzień 168) względem wartości wyjściowych oraz średnie wartości końcowe po 24 tyg. leczenia. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione średnie

są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat w/w punktu końcowego.

Tabela 126.

Różnica średnich zmian oraz różnica średnich końcowych w zakresie poprawy jakości życia (SGRQ) podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI), p\$	Średnia końcowa** (SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	-7,25 [^] (15,4)	-4,69 (-7,07; -2,31); p≤0,001	41,93 [^] (15,4)	-4,69 (-7,05; -2,33)	Wysoka
	PL	280	-2,56 [^] (15,9)		46,62 [^] (15,9)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, [^]Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, **Dane zaczerpnięte z rekordu z bazy GSK Clinical Study Register [3], & Obliczono przez autorów badania Donohue 2013

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że zdecydowanie większy spadek liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ względem wartości wyjściowych odnotowano w grupie pacjentów poddanych terapii UMEC w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Obliczona przez autorów badania Donohue 2013 dla omawianego punktu końcowego różnica średnich zmian wynosi -4,69 (95% CI: -7,07; -2,31) i jest istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p≤ 0,001).

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich końcowych wynosi -4,69 (95% CI: -7,05; -2,33) i jest znamienne statystycznie na korzyść UMEC.

8.1.3.13. Poprawa jakości życia wg SGRQ

Autorzy badania Donohue 2013 oceniali jakość życia pacjentów w skali SGRQ po 24-tygodniowym okresie leczenia. Klinicznie istotna poprawa jakości życia pacjentów została zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 4 punktowego spadku liczby punktów w skali SGRQ względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 127.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans, korzyść względna oraz NNT dla punktu końcowego: poprawa jakości życia wg SGRQ; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RB (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	172 (42)*	1,58 (1,13; 2,2)	1,34 (1,09; 1,66)	10 (6; 32)	Wysoka
	PL	280	86 (31)*				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt.) w jakości życia (SGRQ) po 24 tyg. leczenia wynosi 1,58 (95% CI: 1,13; 2,2). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie UMEC jest 1,58 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Autorzy analizy obliczyli również parametry dodatkowe EBM (RB, NNT) zalecane w wytycznych AOTMiT. Obliczona korzyść względna wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,34 (95% CI: 1,09; 1,66) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść UMEC. A zatem prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt.) w jakości życia (SGRQ) po 24 tyg. leczenia w grupie ocenianej interwencji jest 1,34 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. NNT jest równe 10 (95% CI: 6; 32) co oznacza, iż należy leczyć 10 pacjentów z POChP UMEC zamiast PL przez 24 tygodnie, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt.) w jakości życia (SGRQ).

8.1.4. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Donohue 2013* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (UMEC vs PL) po 24-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu naruszenia protokołu, z powodu wystąpienia założonych kryteriów, z powodu wycofania zgody);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (występujące w trakcie leczenia oraz po leczeniu);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 3\%$ pacjentów (TEAEs);
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

8.1.4.1. Zgony

W obserwacji *Donohue 2013* analizowano częstość występowania zgonów podczas 24 tygodni leczenia. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 128.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-tyg. okresu leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)#	OR (95% CI)	GRADE
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	UMEC 62,5 µg	418	1 (0,24)*	5,31 (0,10; 289,66)^	Wysoka
	PL	280	0 (0)		

Dane dostępne w bazie *GSK Clinical Study Register* [3]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni leczenia nie jest istotny statystycznie.

8.1.4.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano utratę pacjentów z badania ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 129.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem; UMEC vs PL (Donohue 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	UMEC 62,5 µg	418	94 (22)	0,78 (0,54; 1,12)	Wysoka
	PL	280	76 (27)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość utraty pacjentów z badania ogółem była wyższa w grupie otrzymującej PL (27%) w porównaniu do grupy z ocenianą interwencją (22%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,78 (95% CI: 0,54; 1,12) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.1.4.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	UMEC 62,5 µg	418	34 (8)	2,67 (1,23; 6,42)	21 (12; 71)	Wysoka
	PL	280	9 (3)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Donohue 2013* w grupie pacjentów otrzymujących UMEC odnotowano wyższą utratę pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wynosi 2,67 (95% CI: 1,23; 6,42), a zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie UMEC jest 2,67 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść PL.

8.1.4.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 131.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	UMEC 62,5 µg	418	20 (5)	0,33 (0,18; 0,60)	12 (8; 24)	Wysoka
	PL	280	37 (13)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odnutowano wyższą częstość utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie pacjentów otrzymujących PL w porównaniu do grupy leczonej UMEC.

Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie i wynosi 0,33 (95% CI: 0,18; 0,60). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 24). A zatem należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów UMEC zamiast PL przez okres 24 tyg., aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku utraty pacjenta z badania z powodu braku skuteczności.

8.1.4.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu

Autorzy badania *Donohue 2013* analizowali częstość utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 132.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	7 (2)	1,18 (0,34; 4,05)	Wysoka
	PL	280	4 (1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami (UMEC vs PL) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu.

8.1.4.6. Utrata pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów (*reached stop criteria*).

Niniejsze kryteria obejmowały:

- ✓ Nieprawidłowości w wynikach EKG;
- ✓ Nieprawidłowości w wynikach badania pracy serca metodą Holter;
- ✓ Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 133.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	13 (3)	0,97 (0,38; 2,60)	Wysoka
	PL	280	9 (3)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów była taka sama w obu analizowanych grupach. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,97 (95% CI: 0,38; 2,60). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

8.1.4.7. Utrata pacjentów z badania z powodu wycofania zgody

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano utratę pacjentów z badania z powodu wycofania zgody.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	UMEC 62,5 µg	418	20 (5)	0,83 (0,40; 1,75)	Wysoka
	PL	280	16 (6)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami (UMEC vs PL) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty z badania z powodu wycofania zgody.

8.1.4.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Donohue 2013* analizowano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs), które wystąpiły w trakcie leczenia (*on-treatment* SAEs), jak również, które wystąpiły po leczeniu (*post-treatment* SAEs). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane po leczeniu (*post-treatment* AEs) zostały zdefiniowane jako zdarzenia, które wystąpiły po co najmniej dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 135.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Donohue 2013 (II A)	W trakcie leczenia	UMEC 62,5 µg	418	27 (6)	2,08 (0,93; 5,10)	Wysoka
		PL	280	9 (3)		
	Po leczeniu	UMEC 62,5 µg	418	5 (1)	9,46 (0,38; 233,78)^	Wysoka

Badanie	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
		PL	280	0 (0)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych występujących zarówno w trakcie, jak i po leczeniu. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

8.1.4.9. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Donohue 2013* przedstawiono dane dotyczące występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2].

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 136.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5µg [N = 418]	PL [N = 280]	OR (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)		
Ból węzłów chłonnych	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Choroba niedokrwienna serca	2 (0,48)	0	5,32 (0,31; 90,19)^	Wysoka
Migotanie przedsionków	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Dławica piersiowa	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Niestabilna dławica piersiowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Bradykardia	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Tachykardia	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Zaburzenia wyrostka robaczkowego	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Biegunka	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Krwotok w żołądku	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Krwawienie z wrzodu żołądka	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Zespół jelita drażliwego	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	2 (0,48)	0	5,32 (0,31; 90,19)^	Wysoka
Kolka żółciowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Kamica żółciowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka

Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5µg [N = 418]	PL [N = 280]	OR (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)		
Zakaźne zostrzenie POChP	2 (0,48)	0	5,32 (0,31; 90,19)^	Wysoka
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Zakażenie płuc	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Zakażenie gronkowcem	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Złamanie kostki	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Wydłużenie odstępu QT podczas badania EKG	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Zwiększenie stężenia troponiny	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Brak zrostu złamania	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Rak żołądka	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Udar naczyniowy mózgu	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Zapalenie mózgu	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Utrata przytomności	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Ostra niewydolność nerek	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Kolka nerkowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Łagodny rozrost gruczołu krokowego	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Nieregularne miesiączkowanie	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
POChP	12 (2,87)	3 (1,07)	2,73 (0,73; 15,19)	Wysoka
Niewydolność oddechowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Krwawienie z nosa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka
Hipowentylacja	0	1 (0,36)	0,08 (0,002; 4,51)^	Wysoka
Kwasica oddechowa	1 (0,24)	0	5,31 (0,1; 289,66)^	Wysoka

^Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania wszystkich analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła poniżej 1%.

A zatem można stwierdzić, że podczas 24-tyg. okresu leczenia porównywane interwencje (UMEC vs PL) charakteryzuje zbliżony profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż interwencję alternatywną do ocenianej (UMEC) stanowi brak leczenia czyli placebo.

8.1.4.10. Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *Donohue 2013* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), które wystąpiły w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs), jak również analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych po leczeniu (*post-treatment* AEs). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*on-treatment* AEs) to zdarzenia, które wystąpiły podczas lub po przyjęciu pierwszej dawki leku, do pierwszego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane po leczeniu (*post-treatment* AEs) zostały zdefiniowane jako zdarzenia, które wystąpiły po co najmniej dwóch dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

Tabela 137.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Donohue 2013 (II A)</i>	W trakcie leczenia	UMEC 62,5 µg	418	216 (52)	1,23 (0,9; 1,69)	Wysoka
		PL	280	130 (46)		
	Po leczeniu	UMEC 62,5 µg	418	15 (4)	2,05 (0,7; 7,28)	Wysoka
		PL	280	5 (2)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania leczenia wśród pacjentów leczonych UMEC była nieznacznie wyższa (52%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących PL (46%). Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem po leczeniu była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (4% vs 2%).

Obliczone ilorazy szans wynoszą odpowiednio: 1,23 (95% CI: 0,9; 1,69) oraz 2,05 (95% CI: 0,7; 7,28) i nie wykazują znamienności statystycznej.

8.1.4.11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Autorzy badania *Donohue 2013* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (UMEC) lub kontrolnej (PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 138.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs); UMEC vs PL (*Donohue 2013*)

Zdarzenie niepożądane	UMEC 62,5µg [N = 418]	PL [N = 280]	OR (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)		
Ból głowy	32 (8)	26 (9)	0,81 (0,46; 1,45)	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	29 (7)	16 (6)	1,23 (0,63; 2,48)	Wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	21 (5)	14 (5)	1,01 (0,48; 2,18)	Wysoka
Kaszel	16 (4)	7 (3)	1,55 (0,59; 4,52)	Wysoka
Ból gardła	6 (1)	4 (1)	1 (0,28; 3,59)*	Wysoka
Ból pleców	8 (2)	7 (3)	0,76 (0,24; 2,5)	Wysoka
POChP	12 (3)	3 (1)	2,73 (0,76; 9,76)	Wysoka
Bóle stawów	12 (3)	3 (1)	2,73 (0,76; 9,76)	Wysoka

* Obliczono metodą Peto

Z danych powyżej możemy wnioskować, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (wyłączając zaostrzenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia. Najczęstszym powodem przerwania leczenia był kaszel oraz zapalenie płuc.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany w czasie 24-tygodniowego okresu leczenia było wystąpienie bólu głowy, którego częstość występowania była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (8% vs 9%). Często odnotowano również wystąpienie zapalenia nosogardzieli (7% vs 6%) oraz infekcji górnych dróg oddechowych (5% w obu analizowanych grupach).

Dla wszystkich zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

8.1.4.12. Parametry życiowe oraz laboratoryjne

Autorzy badania *Donohue 2013* podczas trwania badania nie odnotowali wystąpienia istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów życiowych, 12-godz. EKG, 24-godz. EKG metodą Holtera oraz w wynikach badań laboratoryjnych pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących analizowaną interwencję (UMEC) a grupą pacjentów przyjmujących PL.

8.2. Efektywność kliniczna bromku glikopironium w porównaniu z placebo podczas 26 tygodni leczenia

8.2.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane badanie kliniczne, w których porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania II-IV (*GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE*).

Tabela 139.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla porównania GLY vs PL
(*GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE*)

Metodyka	<i>GLOW 1 (IIA)</i>	<i>GLOW 7 (II A)</i>	<i>GLOW 7 (II A)</i>	<i>SHINE (II A)</i>
Jadad	4	4	5	5
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie RCT, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres skringingu oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> .	Wieloośrodkowe badanie RCT, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres skringingu oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> .	Wieloośrodkowe badanie RCT, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres skringingu oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> .	Wieloośrodkowe badanie RCT z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres skringingu oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> .
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:1. Brak szczegółowych informacji dotyczących sposobu randomizacji. Utażnienia kodu randomizacji - nie przedstawiono informacji.	Randomizacja w grupach GLY vs PL przeprowadzona w stosunku 2:1. Autorzy publikacji nie podali szczegółowych informacji dotyczących opisu randomizacji. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie przedstawione.	Randomizacja GLY vs PL w stosunku 1:1, stratyfikacja pacjentów ze względu na fakt palenia/ nie palenia tytoniu.	Pacjentów poddano randomizacji do grup interwencyjnych: GLY vs PL w stosunku 2:1. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu i stosowania wGKS. W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT (<i>Interactive Response Technology</i>), zapewniający utajnienie randomizacji.
Zaślepienie	<u>Podwójne (<i>double blind</i>)</u> : procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami, personelem	<u>Podwójne (<i>double-blind</i>)</u> : procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami, personelem	<u>Podwójne (<i>double-blind</i>)</u> : procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami,	<u>Podwójne (<i>double blind</i>)</u> : procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami, personelem

Metodyka	GLOW 1 (IIA)	GLOW 7 (II A)	GLOW 7 (II A)	SHINE (II A)
	<p>medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych*</p> <p>Lek aktywny, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®</p>	<p>medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych*.</p> <p>Glikopironiowy bromek, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®</p>	<p>personalem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych*.</p>	<p>medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Dodatkowo zamieszczono informację, że placebo ma identyczny wygląd (wielkość, kształt, rozmiar) jak lek aktywny w postaci inhalatora Breezhaler®</p>
Hipoteza badawcza	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości GLY nad placebo</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej GLY oraz TIO względem placebo podczas 52-tyg okresu leczenia, jak również podczas okresu obserwacji (52-tyg. leczenia+30 dni obserwacji). Badanie nie miało na celu potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i> dla porównania GLY vs TIO.</p>	<p><i>Superiority</i>#</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości GLY nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (<i>trough FEV₁</i>).</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁<i>trough</i>; ▪ FEV₁ <i>peak</i>; ▪ FVC <i>trough</i>; ▪ Nasilenie duszności według TDI; ▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI; ▪ Zaostrzenia POChP; ▪ Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; ▪ Zastosowanie terapii ratunkowej; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Poprawa jakości życia wg SGRQ; ▪ Zgony; ▪ Utrta pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁<i>trough</i>; ▪ FEV₁ <i>peak</i>; ▪ FVC <i>trough</i>; ▪ Nasilenie duszności według TDI; ▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI; ▪ Jakość życia wg SGRQ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁<i>trough</i>; ▪ FEV₁ <i>peak</i>; ▪ FVC <i>trough</i>; ▪ Nasilenie duszności według TDI; ▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI; ▪ Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; ▪ Zastosowanie terapii ratunkowej; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Poprawa jakości życia wg SGRQ; ▪ Zgony; ▪ Utrta pacjentów z badania; ▪ Ciężkie zdarzenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁<i>trough</i>; ▪ FEV₁ <i>peak</i>; ▪ FVC <i>trough</i>; ▪ Nasilenie duszności według TDI; ▪ Odpowiedź na leczenie wg TDI; ▪ Zaostrzenia POChP; ▪ Zastosowanie terapii ratunkowej; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Poprawa jakości życia wg SGRQ; ▪ Zgony; ▪ Utrta pacjentów z badania; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane.

Metodyka	GLOW 1 (IIA)	GLOW 7 (II A)	GLOW 7 (II A)	SHINE (II A)
	z badania; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane.		niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane.	
Informacje o utracie z badania	102 pacjentów w grupie GLY (18,5%) oraz 58 (21,5%) w grupie PL	118 pacjentów w grupie GLY (22,3%) oraz 76 pacjentów w grupie PL (28,3%)	24 pacjentów w grupie GLY (7,84%) oraz 11 pacjentów w grupie PL (7,14%)	Utrata pacjentów z badania w grupie GLY wyniosła 53 pacjentów (11,16%) oraz 45 w grupie PL (19,23%)
Analiza ITT	Skuteczność: nie zachowana Bezpieczeństwo: zachowana [^]	Skuteczność: nie zachowana Bezpieczeństwo: nie dotyczy ^{&&}	Skuteczność: nie zachowana ^{&} Bezpieczeństwo: zachowana [^]	Skuteczność: nie zachowana Bezpieczeństwo: zachowana [^]
Źródło finansowania	Novartis Pharma AG.	Novartis Pharma AG	Novartis Pharma AG	Novartis Pharma AG
Publikacje/ źródła danych	D'Urzo 2011 [1]	Kerwin 2012 [3]	Wang 2015 [5]	Bateman 2013 [7]
Identyfikator badania	NCT 01005901	NCT 00929110	NCT 01566604	NCT 01202188

* Informacje dotyczące badania dostępne w rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov)

[^] Wyjątek stanowiły następujące punkty końcowe: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane

^{^^} Wyniki przedstawiono dla 52 tygodniowego okresu leczenia

[#] W opinii autorów przeglądu

[&]Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie wg TDI, stosowanie terapii ratunkowej^{&&} Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GLOW 2 przedstawiono dla 52 tygodniowego okresu leczenia.

8.2.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W czterech wieloośrodkowych badaniach klinicznych GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7 oraz SHINE (podtyp IIA) bezpośrednio porównano efektywność kliniczną GLY vs PL w leczeniu pacjentów \geq 40 roku życia, u których rozpoznano POChP w stopniu II-IV zgodnie z kryteriami GOLD.

Wszystkie odnalezione badania kliniczne są randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*) dla porównania GLY vs PL, będącego przedmiotem niniejszej części analizy.

W przypadku prób klinicznych, w których jednym z ramion terapeutycznych, innych niż oceniane w niniejszej części raportu, czyli GLY oraz PL było tiotropium, nie zastosowano zaślepienia próby (GLOW 2 i SHINE).

Autorzy badań GLOW 1 oraz GLOW 2 nie przedstawili opisu randomizacji pacjentów do analizowanych grup terapeutycznych. W badaniach nie uwzględniono informacji dotyczących utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

W badaniach *GLOW 7* oraz *SHINE* przedstawiono opis randomizacji, przeprowadzonej wraz ze stratyfikacją pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych.

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych.

Badania włączonej do analizy (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) zaprojektowane w metodyce *superiority* umożliwiające wykazanie wyższości GLY nad placebo.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) w ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT, w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana (wyjątek stanowią niektóre punkty końcowe min. takie jak ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane).

Wszystkie próby kliniczne włączone do analizy otrzymały od 4 do 5 punktów w skali JADAD (porównanie GLY vs PL), co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność.

Długość leczenia w każdym z badań wynosi 26 tygodni.

Po uwzględnieniu okresów leczenia oraz przeanalizowaniu metodologii wszystkich badań (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy wyników.

Celem przeprowadzenia metaanalizy wyników GLY vs PL jest pośrednia analiza efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku (UMEC) z bromkiem glikopironium (GLY) przez wspólną grupę referencyjną placebo (PL).

8.2.3. Charakterystyka populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7* oraz *SHINE* przedstawiono poniżej.

Tabela 140.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>GLOW 1 (IIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wg wytycznych GOLD 2008; • Pacjenci ≥ 40 r.ż.; • Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci, u których FEV₁ po bronchodilatorze wynosi $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej oraz FEV₁/FVC $< 0,70$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje dolnego układu oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skriningiem; • Współistniejąca choroba płuc, astma stwierdzona w wywiadzie, rak płuc; • Zespół wydłużonego QT lub QTc > 450 ms u mężczyzn i > 470 ms u kobiet; • Jaskra z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu, deficyt alfa-1 antytrypsyny; • Uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej; • Przeciwwskazanie do stosowania tiotropium lub ipratropium lub reakcje niepożądane po inhalacji antycholinergykami.
<p>GLOW 2 (IIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż.; • Mężczyźni oraz kobiety; • Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; • Wskaźnik FEV₁ na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; • Wskaźnik FEV₁/FVC $< 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje dolnego układu oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skriningiem; • Współistniejące choroby płuc (np. gruźlica lub klinicznie istotne choroby oskrzeli); • Astma, nowotwory stwierdzonych wywiadzie; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skriningu pacjentów; • Objawowy przerost prostaty, niedrożność szyi pęcherza moczowego; • Niewydolność nerek w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; • Zatrzymanie moczu; • Niedobór alfa-1 antytrypsyny; • Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej;

<p>GLOW 7 (IIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu; • Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; • Wskaźnik FEV_1 na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ (przewidywanej wartości należnej); • Wskaźnik FEV_1/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi $< 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazanie do stosowania tiotropium lub ipratropium lub stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane w związku z inhalacją antycholinergikami. • Kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym; • Zespół wydłużonego QT lub QTc > 450 ms (mężczyźni i kobiety); • Nieprawidłowości w wynikach EKG; • Zaostżenia POChP wymagające stosowania antybiotyków, systemowo kortykosteroidów lub hospitalizacji w przeciągu 6 tyg. przed badaniem; • Istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub inne istotne klinicznie schorzenia (niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory w st. III i IV w skali NYHA, zawał mięśnia sercowego, arytmia, jaskra, ciężka niewydolność nerek, niekontrolowana cukrzyca); • Jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości po zastosowanych uprzednio lekach stosowanych w postaci inhalacji lub jego componentach; • Choroba nowotworowa z wyjątkiem ograniczonego raka podstawnokomórkowego skóry w ciągu ostatnich 5 lat; • Przerost prostaty, niedrożność szyi pęcherza moczowego, zatrzymanie moczu; • Nieakceptowalne wyniki spirometrii podczas 2 wizyty.
<p>SHINE (IIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu; • Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III); • Osoby palące obecnie lub byli palacze palący ≥ 10 paczko-lat*; • Pacjenci, u których FEV_1 po bronchodilatorze wynosi $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; • Wskaźnik FEV_1/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi $< 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące, kobiety w wieku rozrodczym; • Przeciwwskazania lub reakcje niepożądane/nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę (lub substancje o podobnym profilu); • Zespół wydłużonego QT lub QTc > 450 ms (mężczyźni i kobiety); • Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG; • Cukrzyca typu I lub źle kontrolowana cukrzyca typu II; • Jaskra z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu; • Choroba nowotworowa z wyjątkiem ograniczonego raka podstawnokomórkowego skóry;

- Istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub inne istotne klinicznie schorzenia (niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewej komory w st. III i IV w skali NYHA, zawał mięśnia sercowego, arytmia, niekontrolowana nad- lub niedoczynność tarczycy, hypokalcemia, podwyższony poziom katecholamin nadnerczy i inne schorzenia wpływające na bezpieczeństwo pacjenta, *compliance* i wyniki badania);
- Pacjenci niebędący w stanie używać elektronicznego dzienniczka;
- Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do protokołu badania;
- Konieczność długoterminowej tlenoterapii > 15 h/dobę;
- Zaostrożenie POChP wymagające antybiotykoterapii, systemowo kortykosteroidów lub hospitalizacji w przeciągu 6 tyg. przed badaniem;
- Infekcja dróg oddechowych 4 tyg. przed *run-in*;
- Współistniejąca choroba płuc (aktywna gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie płucne);
- Lobektomia, operacja zmniejszenia objętości płuc, przeszczep płuca,
- Astma lub poziom eozynofili we krwi >600/mm³;
- Alergiczny nieżyt nosa wymagający okazjonalnej terapii antagonistami receptora H1 lub donosowymi kortykosteroidami;
- Egzema, wysoki poziom IgE lub pozytywny wynik testu skórniego,
- Zdiagnozowany niedobór α1-antytrypsyny;
- Uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej.

*Dziesięć paczko-lat zdefiniowano, jako wypalanie 20 papierosów na dzień w ciągu 10 lat lub 10 papierosów na dzień w ciągu 20 lat

Tabela 141.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Parametr	GLOW 1 (II A)		GLOW 2 (II A)		GLOW 7 (II A)		SHINE (II A)		
	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	
Liczebność populacji, N	550	267	525	268	305	154	473	232	
Średni wiek w latach, (SD)	63,8 (9,47)	64,0 (8,69)	63,5 (9,1)	63,6 (9,1)	64,6 (7,87)	65,0 (8,29)	64,3 (9,0)	64,4 (8,6)	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	454 (82,5)	339 (64,6)	173 (64,6)	294 (96,4)	145 (94,2)	365 (77,2)	169 (72,8)	
	Kobiety	96 (17,5)	52 (19,5)	186 (35,4)	95 (35,4)	11 (3,6)*	9 (5,8)*	108 (22,8)*	63 (27,2)*
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	346 (62,9)	166 (62,2)	459 (87,4)	236 (88,1)	-	-	315 (66,6)	155 (66,8)
	Azjatycka	195 (35,5)	94 (35,2)	26 (5,0)	12 (4,5)	305 (100)	154 (100)	137 (29,0)	71 (30,6)
	Czarna	3 (0,5)	3 (1,1)	20 (3,8)	10 (3,7)	-	-	-	-
	Inne	6 (1,1)	4 (1,4)	20 (3,8)	10 (3,7)	-	-	21 (4,4)	6 (2,6)
Zaostrzenie POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	433 (78,7)	210 (78,7)	377 (71,8)	206 (76,9)	241 (79,0)	109 (70,8)	346 (73,2)	184 (79,3)
	1	90 (16,4)	43 (16,1)	113 (21,5)	43 (16,0)	47 (15,4)	31 (20,1)	91 (19,2)	37 (15,9)
	≥ 2	27 (4,9)	14 (5,2)	35 (6,7)	19 (7,1)	17 (5,6)	14 (9,1)	36 (7,6)	11 (4,7)
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)	25,8 (5,88)	25,6 (5,60)	27,9 (6,2)	27,5 (6,2)	-	-	-	-	
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)	5,87 (5,798)	6,49 (6,790)	7,2 (6,6)	7,4 (6,6)	4,5 (5,31)	4,3 (5,00)	6,5 (5,8)	6,4 (5,7)	
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)	44,9 (28,08)	44,6 (24,80)	49,0 (25,4)	48 (24,0)	38,3 (20,78)	38,3 (21,13)	-	-	
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	370 (67,3)	176 (65,9)	287 (54,7)	144 (53,7)	237 (77,7)	120 (77,9)	284 (60,0)	139 (59,9)
	Aktualni palacze	180 (32,7)	91 (34,1)	238 (45,3)	124 (46,3)	68 (22,3)	34 (22,1)	189 (40,0)	93 (40,1)

Parametr	GLOW 1 (II A)		GLOW 2 (II A)		GLOW 7 (II A)		SHINE (II A)		
	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	GLY 50 µg	PL	
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2008, n (%)	Umiarkowany	331 (60,2)	166 (62,2)	332 (63,2)	174 (64,9)	150 (49,2)	82 (53,2)	298 (63,0)	157 (67,7)
	Ciężki	217 (39,5)	99 (37,1)	187 (35,6)	92 (34,3)	155 (50,8)	72 (46,8)	173 (36,6)	75 (32,3)
	Bardzo ciężki	2 (0,4)	2 (0,7)	6 (1,1)	2 (0,7)	-	-	-	-
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy, (%)	301 (54,7)	136 (50,9)	293 (55,8)	137 (51,1)	198 (64,9)	86 (55,8)	274 (57,9)	134 (57,8)	
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,34 (0,45)	1,28 (0,43)	1,3 (0,5)	1,4 (0,5)	1,13 (0,379)	1,13 (0,383)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,49 (0,46)	1,45 (0,45)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)	1,33 (0,400)	1,33 (0,394)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)	
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatorze w %, (SD)	54,75 (13,05)	54,33 (12,84)	55,7 (13,0)	56,4 (14,0)	50,2 (12,42)	51,88 (12,45)	55,1 (13,4)	55,2 (12,7)	
Średnia procentowa wartość FVC ₁ podczas próby rozkurczowej (SD)	13,0 (14,21)	15,05 (13,70)	16,2 (15,2)	14,6 (14,5)	18,89 (12,76)	18,82 (11,84)	20,0 (17,6)	19,3 (15,9)	
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatorze w %, (SD)	50,15 (10,26)	49,92 (10,22)	50,6 (10,5)	50,9 (10,5)	42,72 (9,89)	44,03 (10,99)	48,2 (10,9)	48,6 (10,4)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

8.2.4. Charakterystyka interwencji

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

Tabela 142.
Charakterystyka interwencji (GLOW 2, SHINE, GLOW 1)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
GLOW 1 (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI	➤ 12 tyg. ➤ 26 tyg.
	PL	raz/dobę	Placebo podawane za pomocą inhalatora SDDPI	
GLOW 2 (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-11:00)	➤ 12 tyg. ➤ 26 tyg.
	PL	raz/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-11:00)	➤ 52 tyg.
GLOW 7 (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-11:00)	➤ 12 tyg. ➤ 26 tyg.
	PL	raz/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-11:00)	
SHINE (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI, rano	➤ 12 tyg. ➤ 26 tyg.
	PL	raz /dobę	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI, rano	

Podczas badania *GLOW 1* oraz *GLOW 2* dozwolone było zastosowanie kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H1 u pacjentów ustabilizowanych, przyjmujących stałe dawki w/w leków przed włączeniem do badania. Dozwolone było zastosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu/albuterolu.

W badaniu *GLOW 7* dozwolone było zastosowanie kortykosteroidów oraz leczenia doraźnego w postaci salbutamolu/albuterolu.

W badaniu *SHINE* niedozwolona była zmiana dawki leku lub schematu dawkowania, z wyjątkiem przypadków, u których czasowo wstrzymano stosowanie leku z powodu działań niepożądanych (w tym zaostrzeń POChP).

8.2.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Do udziału w wszystkich próbach klinicznych (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) zakwalifikowano pacjentów ≥ 40 roku życia, palących obecnie lub byłych palaczy z historią palenia wynoszącą co najmniej 10 paczko-lat, u których rozpoznano POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zgodnie z kryteriami GOLD 2010.

W badaniach *GLOW 1*, *GLOW 2*, *SHINE* dominowali pacjenci rasy kaukaskiej (>62,2%), natomiast populację pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* stanowili azjaci (Chińczycy, Koreańscy, Indianie, Filipińscy).

W oparciu o informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego dla Seebri Breezhaler® należy wnioskować o braku dużych różnic w wielkości pola pod krzywą (AUC) pomiędzy Japończykami, należącymi do rasy azjatyckiej a pacjentami rasy kaukaskiej po wziewnym podaniu glikopironiowego bromku. Mając powyższe na uwadze autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie badania *GLOW 7* do metaanalizy z badaniami *GLOW 1*, *GLOW 2*, *SHINE*.

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych są zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* odnotowano wyższy niż w pozostałych badaniach odsetek pacjentów, u których stopień zaawansowania choroby określono jako ciężki (46,8-50,8% vs 32,3-39,5%), oraz krótszy średni czas od rozpoznania POChP (5-5,31 roku vs 5,9-7,4 roku).

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych są zbliżone pod względem pozostałych ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Wszystkie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków.

We wszystkich badaniach klinicznych (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) przedstawiono wyniki dla 26 tygodni leczenia.

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych głównym punktem końcowym oceniającym efektywność kliniczną porównywanych interwencji była wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

8.2.6. Skuteczność kliniczna

Definicję oraz sposób przedstawienia punktów końcowych dla porównania UMEC 62,5µg vs PL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 143.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych: UMEC 62,5µg vs PL (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Parametry spirometryczne – ocena funkcji płuc		
Wartość FEV₁ trough	Wartość FEV ₁ mierzona była przy niskim stężeniu leku w organizmie (w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 15 minut oraz 23 godziny 45 minut) po przyjęciu dawki leku. Punkt końcowy oceniano po pierwszym dniu, 12, 26 i 52- tygodniu leczenia.	WMD (95% CI), znamienność statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC trough)	Natężoną pojemność życiową analizowano podczas najniższego stężenia leku. W badaniach włączonych do metaanalizy nie przedstawiono szczegółowych definicji dotyczących punktu końcowego. Wyniki przedstawiono, jako różnicę średnich zmian końcowych po zakończeniu leczenia.	WMD (95% CI), znamienność statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI	W badaniach (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE) oceniono różnicę w średniej końcowej liczbie punktów wg wskaźnika TDI oceniającego stopień nasilenia duszności. Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt Stopień nasilenia duszności oceniano po 12, 26 i 52 tygodniu leczenia. Poprawę oznacza: wynik rosnący.	WMD (95%CI) znamienność statystyczna (p)
Odpowiedź na leczenie wg TDI	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję duszności po 26 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt.	OR (95%CI) znamienność statystyczna (p)
Zaostrzenia POChP	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas 26 tygodni leczenia odnotowano wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia choroby w stopniu od umiarkowanego do poważnego.	OR (95%CI) znamienność statystyczna (p)
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	Zaostrzenie POChP definiowano, jako czas do wystąpienia po raz pierwszy zaostrzenia choroby w stopniu od umiarkowanego do poważnego. Wystąpienie zaostrzenia POChP w stopniu umiarkowanym wymagało zastosowania systemowo kortykosteroidów i/lub antybiotyków. Wystąpienie zaostrzenia POChP w stopniu poważnym wymagało hospitalizacji pacjentów. Wyniki w poszczególnych próbach klinicznych przedstawiono jako prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia POChP podczas leczenia (on-treatment).	HR (95%CI) znamienność statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Stosowanie terapii ratunkowej	Różnica średnich zmian w częstości stosowania leczenia doraźnego, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów/inhalacji podczas 26 tygodni terapii. Dodatkowo w ramach dodatkowej interwencji stosowano antybiotyki, GSK i/lub leczenie ratunkowe lub hospitalizację.	WMD (95%CI) znamiennosc statystyczna(p)
Jakość życia		
Jakość życia wg SGRQ	Różnica w średniej liczbie punktów według kwestionariusza SGRQ. Klinicznie istotna różnica w zakresie jakości życia pacjentów wg SGRQ pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów wynosi ≥ 4 punkty. Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia. Punkt końcowy oceniano po 12, 26 i 52 tygodniu leczenia. Poprawę oznacza: wynik malejący.	WMD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
Poprawa jakości życia wg SGRQ	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano istotną klinicznie redukcję liczby punktów wg kwestionariusza SGRQ po 26 tygodniach leczenia. Istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów zdefiniowano jako ≥ 4 punktową redukcję liczby punktów w niniejszej skali, w porównaniu do wartości wyjściowej.	OR(95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

Ze względu na cel niniejszego porównania (pośrednia analiza UMEC vs GLY przez wspólną grupę referencyjną - placebo) ocenę skuteczności klinicznej GLY vs PL przedstawiono wyłącznie z uwzględnieniem punktów końcowych zbieżnych z punktami ocenianymi w ramach porównania bezpośredniego UMEC vs PL. Długość terapii poddana analizie wynosi 26 tygodni.

8.2.6.1. Wartość FEV₁ trough

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian końcowych w wartości parametru FEV₁ mierzonego przy najniższym stężeniu leku (*trough*) podczas 26 tygodni terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 144.
Różnica średnich końcowych wartości parametru FEV₁ trough podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SE/SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)/(SE), p
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	461	1,387 [^] (0,0112&/0,24)*	0,11 (0,07; 0,15)*
	PL	217	1,275 [^] (0,015&/0,22)*	
GLOW 2 (II A)	GLY 50µg	451	1,458 [^] (0,0161&/0,34*)	0,134 (0,10; 0,17)*/(0,0189) [^] p < 0,001
	PL	219	1,324 [^] (0,0196&/0,30*)	
GLOW 7 (IIA)&&	GLY 50µg	296	1,20 [^] (0,01 [^] /0,17)	0,14 (0,10; 0,18)*
	PL	147	1,06 [^] (0,02 [^] /0,24)	
SHINE (IIA)	GLY 50µg	473	1,36 [^] (bd)#	0,12 (0,08; 0,15) [^] p < 0,001
	PL	232	1,25 [^] (bd)#	
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = 0,126133 (95% CI = 0,107507 to 0,144758) Z (test test * Difference differs from 0) = 13,273092 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,398605 (df = 3) P = 0,7059 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)			
GRADE	Wysoka			

[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Brak danych

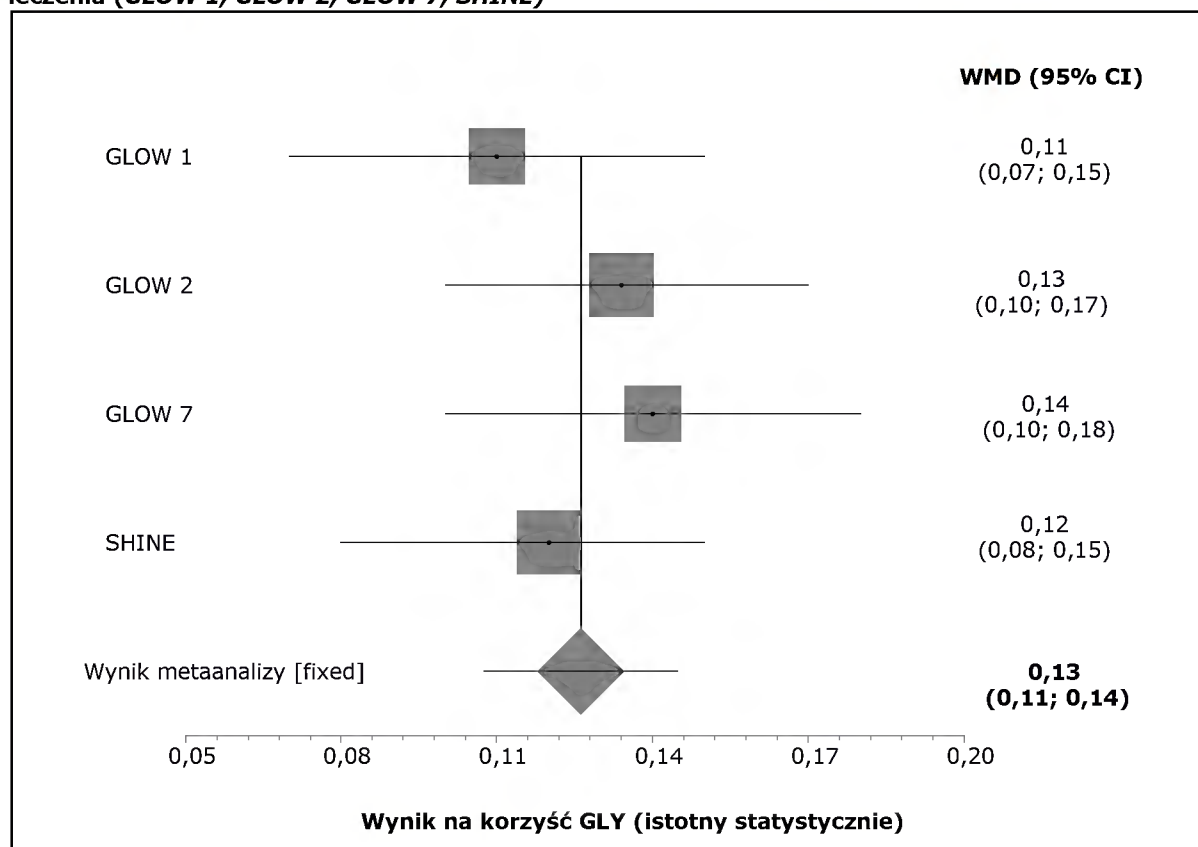
& Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [4]

&& Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [6]

Wynik metaanalizy czterech badań klinicznych dla punktu końcowego FEV₁ trough (*GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE*) w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 26.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ trough po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych wartości w zakresie objętości powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzonego przy najniższym stężeniu leku wynosi 0,13 (95% CI: 0,11; 0,14). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.6.2. Natężona pojemność życiowa (FVC trough)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 145.

Różnica średnich końcowych wartości parametru FVC trough po 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SE/SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)
GLOW 1 (IIA)#	GLY 50µg	534	2,83 [^] (0,024 [^] /0,46)	0,21 (0,14, 0,28)
	PL	260	2,62 [^] (0,031 [^] /0,50)	
GLOW 2 (II A)##	GLY 50µg	500	2,96 [^] (0,03 [^] /0,67)	0,20 (0,10, 0,30)
	PL	250	2,76 [^] (0,04 [^] /0,63)	

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SE/SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)
GLOW 7 (II A)§	GLY 50µg	305&&	2,90 [^] (0,04 [^] /0,70)	0,22 (0,09, 0,35)
	PL	154&&	2,68 [^] (0,04 [^] /0,62)	
SHINE (IIA)	GLY 50µg	473	2,92 (0,02/0,44*)**	0,21 (0,15, 0,27)
	PL	232	2,71(0,02/0,30*)**	
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = 0,209363 (95% CI = 0,169866 to 0,24886) Z (test test * Difference differs from 0) = 10,389334 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,060146 (df = 3) P = 0,9961 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)			
GRADE	Wysoka			

[^] Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

& Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [2]

&& Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [6]

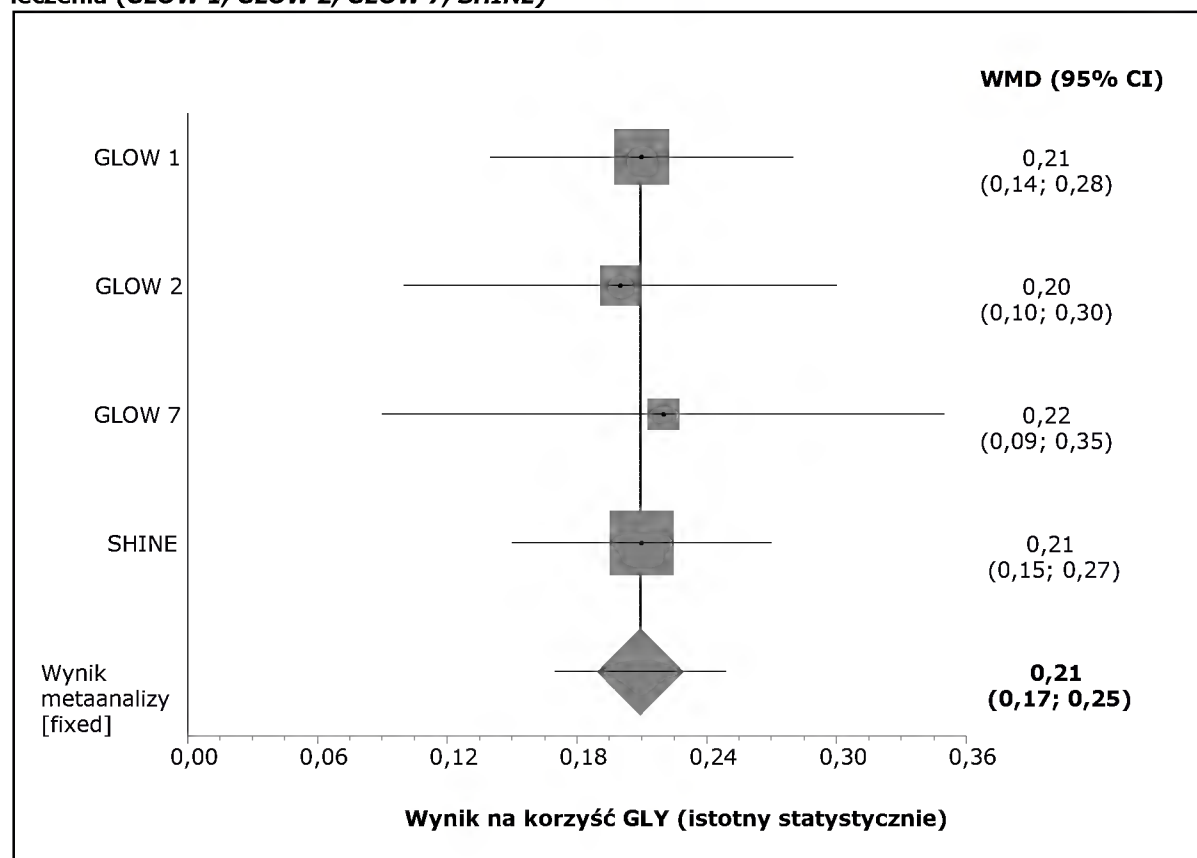
§W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane uzyskane 23h i 45 min. po zastosowaniu dawki leku

** Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 27.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FVC trough po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)



Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę

w średniej końcowej wartości parametru FVC *trough*. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

8.2.6.3. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

Autorzy próby klinicznej *GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE* analizowali wartość wskaźnika TDI po 26 tygodniach leczenia.

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

Tabela 146.
Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 26 tyg. leczenia
(GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SE/SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)/(SE)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	493	1,84 [^] (0,26 [^] /5,77)	1,04 (0,58; 1,50)* (0,235) [^]	p<0,001
	PL	240	0,80 [^] (0,29 [^] /4,49)		
GLOW 2 (II A)	GLY 50µg	470&	2,13 [^] (0,24&/5,20)	0,81 (0,30; 1,32) [^] / (0,26) [^]	p=0,002
	PL	217&	1,32 [^] (0,29&/4,26)		
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	284	3,0 [^] (0,31) [^] \$(5,22)	1,0 (0,02; 1,98)*	p<0,001
	PL	140	2,0 [^] (0,34) [^] \$(4,02)		
SHINE (II A)	GLY 50µg	424\$	2,52 [^] (bd)	0,89 (0,41; 1,36) [^]	p<0,001
	PL	232\$	1,63 [^] (0,23) [^] /(3,50)*		
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = 0,926731 (95% CI = 0,659888 to 1,193574) Z (test test * Difference differs from 0) = 6,80685 P < 0,0001				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,478608 (df = 3) P = 0,9236 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)				
GRADE	Wysoka				

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

& Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [4]

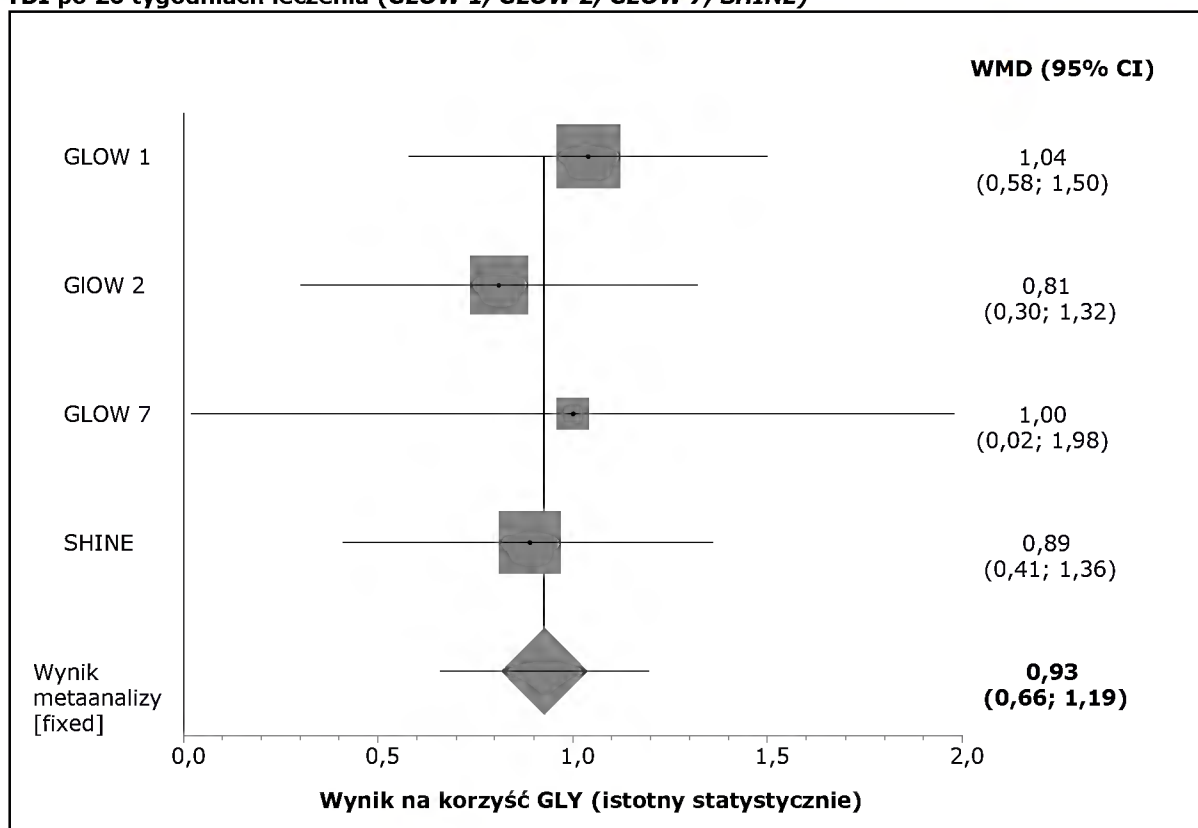
&& Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [6]

\$ Liczba pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (LOCF)

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 28.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg TDI wynosi 0,93 (95% CI: 0,66; 1,19). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.6.4. Odpowiedź na leczenie wg TDI

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie wg wskaźnika TDI zestawiono w tabeli.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano, jako redukcję nasilenia duszności o co najmniej 1 punkt wg TDI podczas 26 tygodni leczenia.

Tabela 147.

Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Poziom istotności statystycznej*
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	493	302* (61,3)	p=0,001
	PL	240	116*(48,3)	

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Poziom istotności statystycznej*
GLOW 2 (II A)	GLY 50µg	525#	290* (55,3)	p=0,01
	PL	268#	118* (44,2)	
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	306^	238*(77,8)	p<0,001
	PL	154^	92*(60,0)	
SHINE (II A)	GLY 50µg	473&	301* (63,7)	p=0,018
	PL	232&	133* (57,5)	
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,620684 (95% CI = 1,37569 to 1,909308) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 33,162121 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 4,983694 (df = 3) P = 0,173 Cochran Q = 4,96773 (df = 3) P = 0,1742 Moment-based estimate of between studies variance = 0,018744 I ² (inconsistency) = 39,6% (95% CI = 0% to 100%)			
GRADE	Wysoka			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

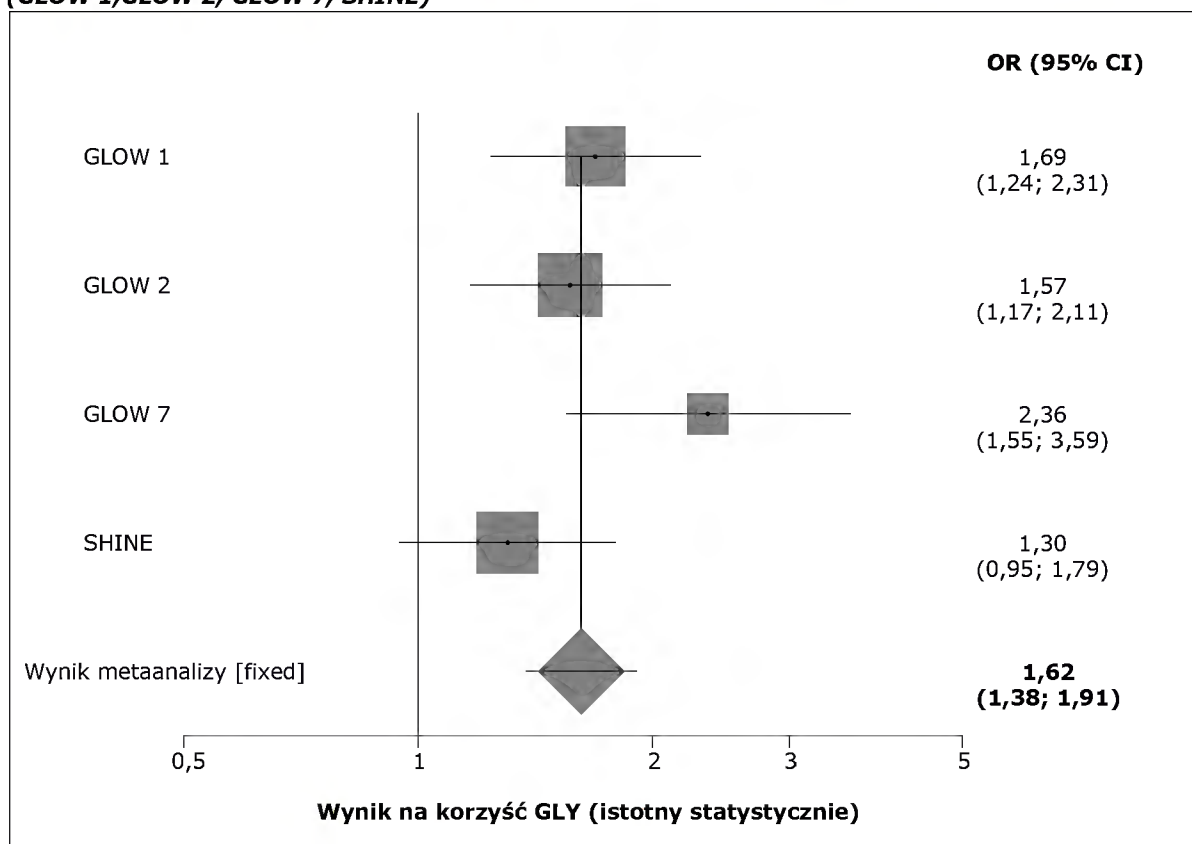
Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

^ Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych (populacja ITT)

& Liczba pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, poddanych ostatniej obserwacji (analiza LOCF)

Graficzny wynik dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 29.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)



Obliczony w wyniku metaanalizy czterech badań (*GLOW 1*, *GLOW 2*, *GLOW 7*, *SHINE*) iloraz szans wystąpienia istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie wg TDI wynosi 1,62 (95% CI: 1,38; 1,91), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY stanowi 162% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr RB oraz NNT.

Tabela 148.
Wartość RB oraz NNT dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<i>GLOW 1 (II A)</i>	GLY 50µg vs PL	1,23 (1,14; 1,32)	8 (7; 13)
<i>GLOW 2 (II A)</i>			
<i>GLOW 7 (II A)</i>			
<i>SHINE (II A)</i>			

Obliczona w wyniku metaanalizy korzyść względna wynosi 1,22 (95% CI: 1,14; 1,32), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie GLY jest 1,23 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 8

(95% CI: 7; 13). Oznacza to, że lecząc 8 pacjentów GLY zamiast PL przez okres 26 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej redukcji stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI.

8.2.6.5. Zaostrzenie POChP

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ≥ 1 zaostrzenia POChP w stopniu od umiarkowanego do poważnego przedstawiono w poniższej tabeli.

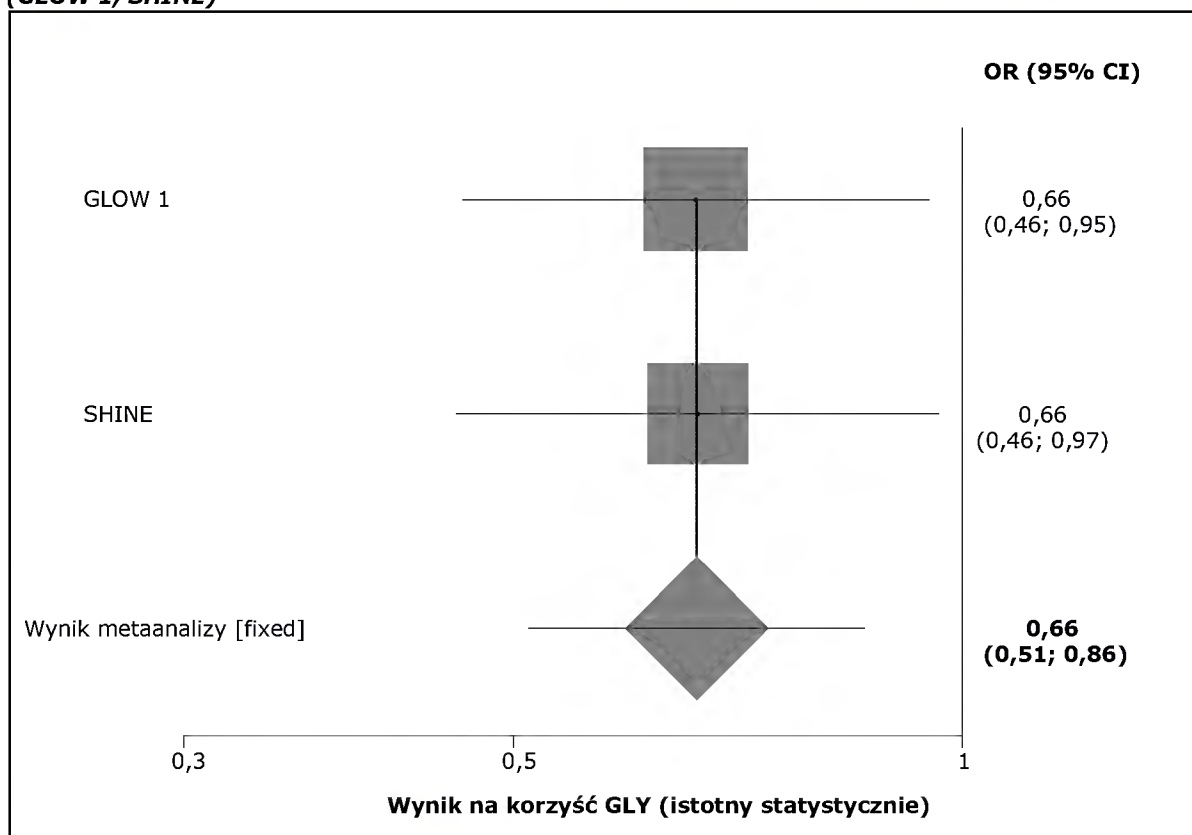
Tabela 149.
Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zaostrzenia choroby podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	532	93 (17,5)	-
	PL	260	63 (24,2)	
SHINE (II A)	GLY 50µg	473	89 (18,8)*	-
	PL	232	60(25,8)*	
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,66339 (95% CI = 0,511666 to 0,860105) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 9,233641 P = 0,0024			
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,000126 (df = 1) P = 0,991 Cochran Q = 0,000126 (df = 1) P = 0,991 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)			
GRADE	Wysoka			

* Dane dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov

Wynik metaanalizy 2 badań (GLOW 1 oraz SHINE) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 30.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, SHINE)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*GLOW 1*, *SHINE*) iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP wynosi 0,66 (95% CI: 0,51; 0,86), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY stanowi 66% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr RR oraz NNT.

Tabela 150.
Wartość RR oraz NNT dla punktu końcowego zaostrzenia POChP podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, SHINE)

Badanie	Interwencja	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<i>GLOW 1 (II A)</i>	GLY 50µg vs PL	0,72 (0,59; 0,89)	15 (9; 42)
<i>SHINE (II A)</i>			

Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wynosi 0,72 (95% CI: 0,59; 0,89), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie GLY stanowi 72% tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 15 (95% CI: 9; 42). Oznacza to, że lecząc 15 pacjentów GLY zamiast PL przez okres 26 tyg., należy spodziewać się uniknięcia 1 dodatkowego przypadku zaostrzenia POChP.

8.2.6.6. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

W badaniu *GLOW 1* i *GLOW 7* przedstawiono wyniki oceniające czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia. Wynik przedstawiony został w postaci hazardu względnego (HR).

Tabela 151.

Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 7)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	534&	Nie osiągnięto	0,69 (0,5; 0,95) p=0,023
	PL	260&	Nie osiągnięto	
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	305#	Nie osiągnięto	0,72^ (0,46; 1,13)* p=0,153^
	PL	154#	Nie osiągnięto	
Wynik metaanalizy	HR = 0,70 (95% CI:0,54; 0,91)			
Ocena heterogeniczności	Cochrane Q= 0,02, p-value=0,8799. I ² = 0			
GRADE	Wysoka			

& Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [2]

Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [6]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono przez autorów badania Wang 2015

Wśród pacjentów leczonych GLY ryzyko wystąpienia po raz pierwszy zaostrzenia POChP było o 28% niższe w porównaniu z ryzykiem występującym wśród pacjentów leczonych PL. Obliczony hazard względny jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY.

8.2.6.7. Stosowanie terapii ratunkowej

W badaniach *GLOW 1*, *GLOW 7* oraz *SHINE* analizowano zmianę w częstotliwości stosowania leków ratunkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany w częstotliwości stosowania leków ratunkowych, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów.

Tabela 152.

Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych podczas 26 tyg. okresu leczenia względem wartości wyjściowych; GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana w liczbie wzięć/dobę po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej (SE/SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	529&	-1,21 [^] (0,122 [^] /2,81)	-0,46 (-0,88; -0,04)*	p =0,005
	PL	259&	-0,75 [^] (0,156 [^] /2,51)		
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	306##	-0,77 (0,157 [^] /2,75)	-0,22 (-0,73; 0,29)* (0,181) [^]	-
	PL	154##	-0,55 (0,186 [^] /2,31)		
SHINE (II A)	GLY 50µg	413	-1,22 (0,107 [^] /2,17)	-0,30 (-0,63; 0,04) [^]	-
	PL	203	-0,92 (0,147 [^] /2,09)		
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = -0,332536 (95% CI = -0,565509 to -0,099564) Z (test test * Difference differs from 0) = -2,797578 P = 0,0051				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,57709 (df = 2) P = 0,7494 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)				
GRADE	Wysoka				

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

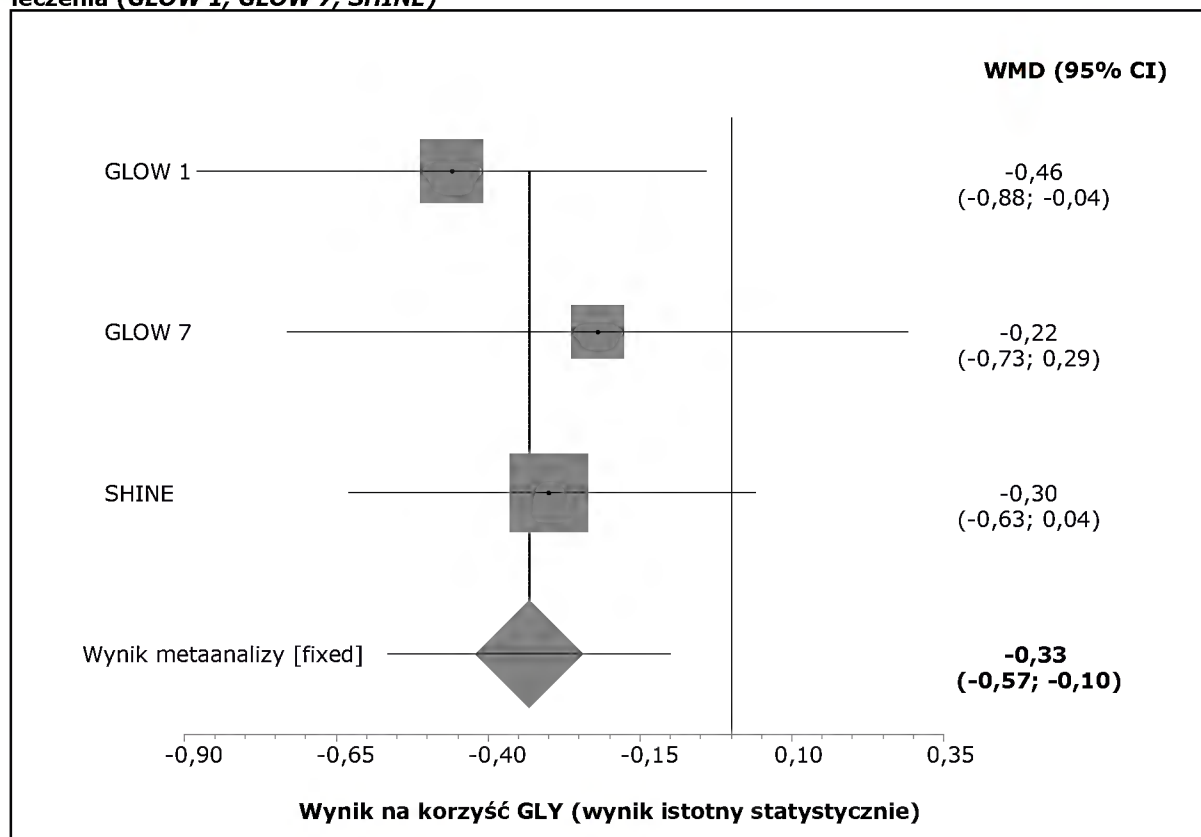
Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych (populacja ITT)

& Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [2]

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 31.

Metaanaliza różnicy średnich zmian w częstości stosowania terapii ratunkowej podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich zmian w zakresie częstości stosowania terapii ratunkowej podczas 26 tygodni leczenia.

Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których zastosowano GLY ($p = 0,0051$). Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

8.2.6.8. Jakość życia wg SGRQ

W próbach klinicznych włączonych do metaanalizy analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów po 26 tygodniach leczenia.

Klinicznie istotna różnica w zakresie jakości życia pacjentów wg SGRQ pomiędzy ocenianymi grupami osób wynosi ≥ 4 punkty.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat w/w punktu końcowego.

Tabela 153.

Jakość życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SE/SD*)	Różnica średnich końcowych (95% CI)/(SE)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	502&	39,5 (0,81 [^] /18,15)	-2,81 (-5,44; -0,18)* (0,961) [^]	p=0,004
	PL	246&	42,31 (0,99 [^] /15,23)		
GLOW 2 (II A)	GLY 50µg	525#	bd##	-3,38 [^] (-5,28; -1,48)* (0,968)	p<0,001
	PL	268#	bd##		
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	288	31,02 (1,48 [^] /25,12)	-4,92 (-9,61; -0,23)*	p<0,001
	PL	144	35,94 (1,64 [^] /19,68)		
SHINE (II A)	GLY 50µg	441\$	38,19/0,686 [^] /13,70)\$	-1,83 (-4,09; 0,43)*	-
	PL	205\$	40,02/0,941 [^] /13,47)\$		
Wynik metaanalizy	Pooled * difference = -2,906061 (95% CI = -4,151301 to -1,660821) Z (test test * Difference differs from 0) = -4,574038 P < 0,0001				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,822721 (df = 3) P = 0,61 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)				
GRADE	Wysoka				

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

& Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [2]

Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

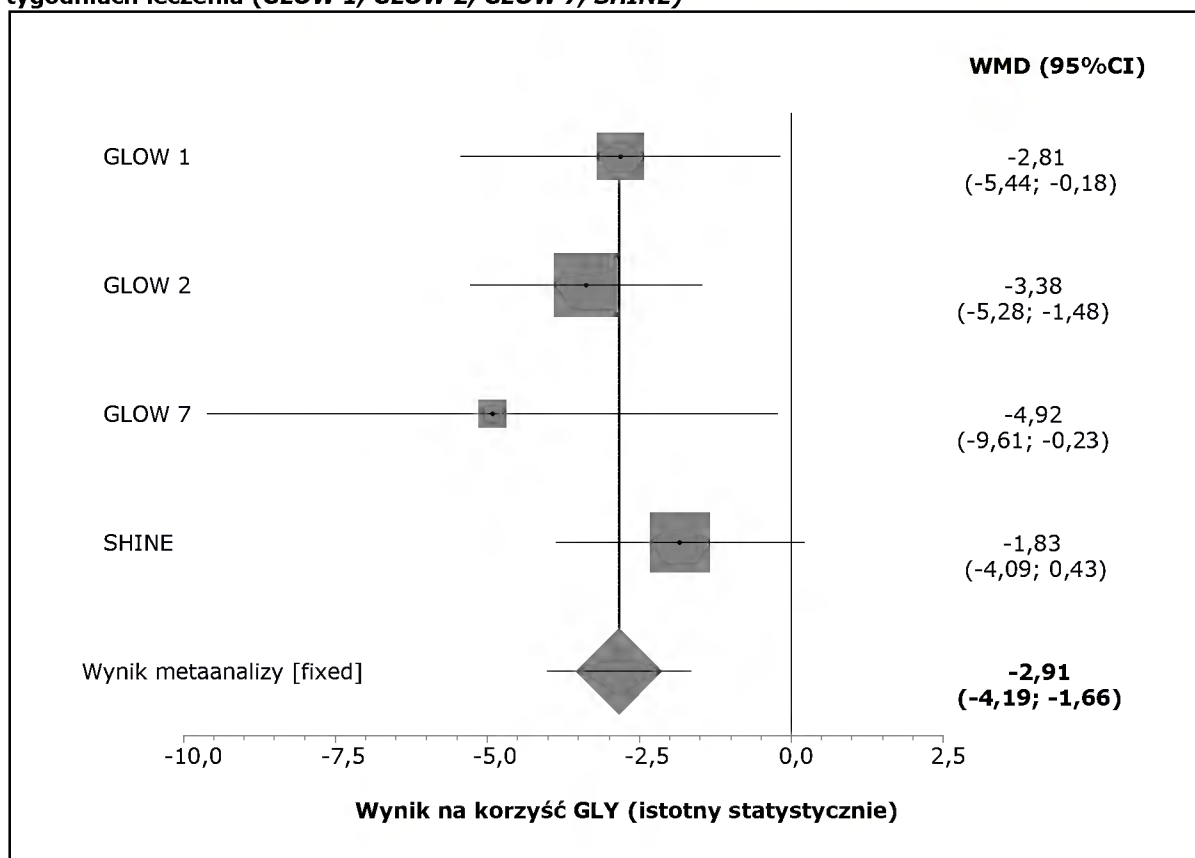
brak danych

\$ Dane z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* [8]

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 32.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego jakości życia wg SGRQ po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)



Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich zmian końcowych w zakresie jakości życia pacjentów, ocenianej wg kwestionariusza SGRQ wynoszącą -2,91 (95% CI: -4,19; -1,66). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których zastosowano GLY ($p < 0,0001$). Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników.

8.2.6.9. Poprawa jakości życia wg SGRQ

Autorzy badań włączonych do metaanalizy analizowali liczbę pacjentów, u których obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów wg SGRQ, zdefiniowaną jako ≥ 4 punktowa redukcja wg kwestionariusza SGRQ.

Tabela 154.

Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 1 (II A)	GLY 50µg	534&	285* (56,8)	p=0,006
	PL	260&	114* (46,3)	

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Poziom istotności statystycznej
GLOW 7 (II A)	GLY 50µg	305&&	208*(68,1)	p<0,05
	PL	154&&	85* (54,9)	
SHINE (II A)	GLY 50µg	473^	286*(60,5)	bd
	PL	232^	131*(56,6)	
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,409055 (95% CI = 1,164372 to 1,705157) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 12,115505 P = 0,0005			
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 2,352356 (df = 2) P = 0,3085 Cochran Q = 2,349898 (df = 2) P = 0,3088 Moment-based estimate of between studies variance = 0,005119 I ² (inconsistency) = 14,9% (95% CI = 0% to 100%)			
GRADE	Wysoka			

& Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów losowo zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*FAS population*). Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [2]

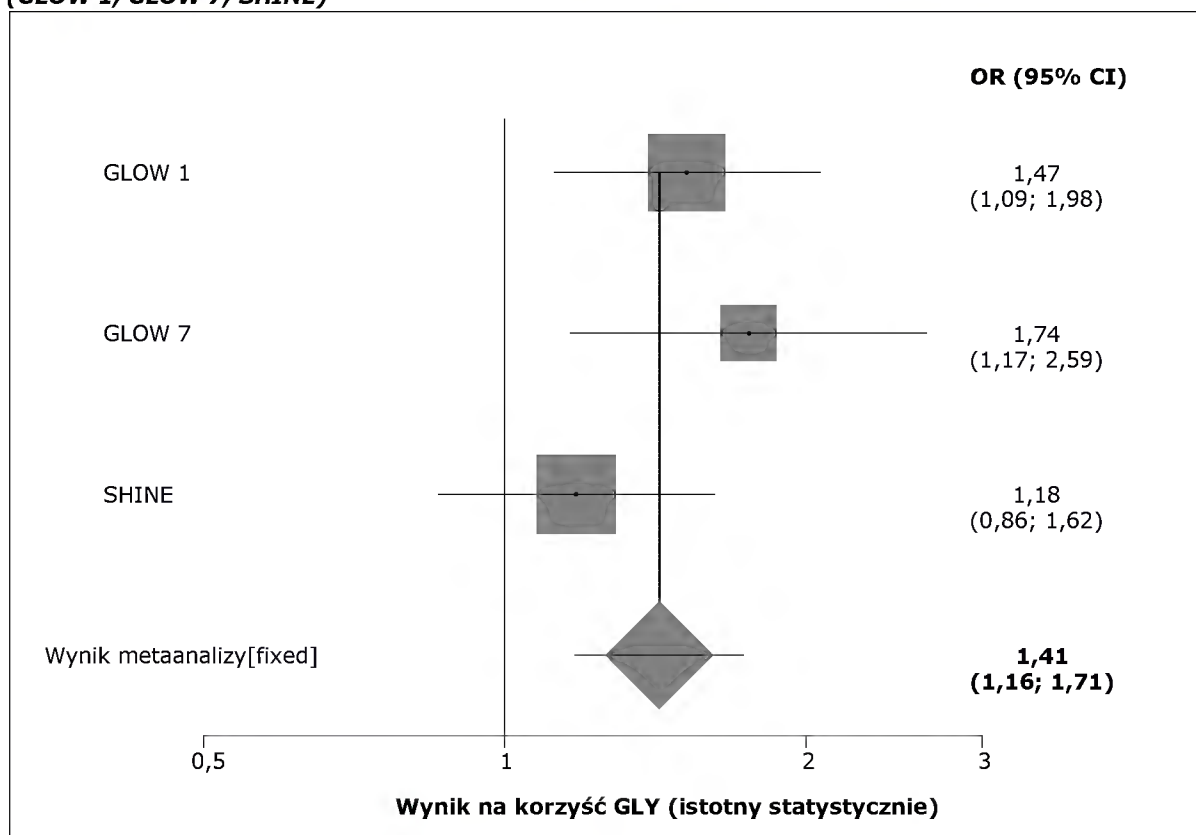
* Obliczono na podstawie dostępnych danych

&& Ze względu na brak danych, założono: N=liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [6]

^ Ze względu na brak danych, założono: n=liczba pacjentów losowo zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 33.
Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości życia wg SGRQ
(GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*) iloraz szans wystąpienia poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ wynosi 1,41 (95% CI: 1,16; 1,71), co oznacza, iż szansa wystąpienia poprawy jakości życia wg SGRQ wśród pacjentów leczonych GLY jest wyższa i stanowi 141% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p=0,0005$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr RB oraz NNT.

Tabela 155.
Wartość RB oraz NNT dla punktu końcowego poprawa jakości życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<i>GLOW 1 (II A)</i>	GLY 50µg vs PL	1,16 (1,07; 1,27)	13 (8; 25)
<i>GLOW 7 (II A)</i>			
<i>SHINE (II A)</i>			

Obliczona korzyść względna wynosi 1,16 (95% CI: 1,07; 1,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie GLY jest 1,16 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Wartość parametru NNT wynosi 13 (95% CI: 8; 25). Oznacza to, że lecząc 13 pacjentów GLY zamiast PL przez okres 26 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ.

8.2.7. Bezpieczeństwo

Autorzy 3 randomizowanych badań klinicznych (*GLOW 1*, *GLOW 7* oraz *SHINE*) przedstawili wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii (GLY vs PL) podczas 26 tygodni leczenia.

W badaniu *GLOW 2* wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano wyłącznie podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji.

W ocenie bezpieczeństwa GLY vs PL, uwzględniono wyłącznie punkty końcowe umożliwiające docelowo przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej bromku umeklidyniowego z bromkiem glikopirynium przez wspólną grupę referencyjną czyli placebo (PL).

Analizę bezpieczeństwa dla porównania GLY vs PL przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia;
- Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu;
- Utrata pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów;
- Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem.

W ocenie utraty pacjentów z badania uwzględniono dane pochodzące z grafów, przedstawiających przepływ pacjentów podczas poszczególnych badań klinicznych (*patient disposition*).

8.2.7.1. Zgony

Dane dotyczące punktu końcowego podczas 26 tygodni leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 156.
Częstość występowania zgonu w ciągu 26 tyg. leczenia (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*)

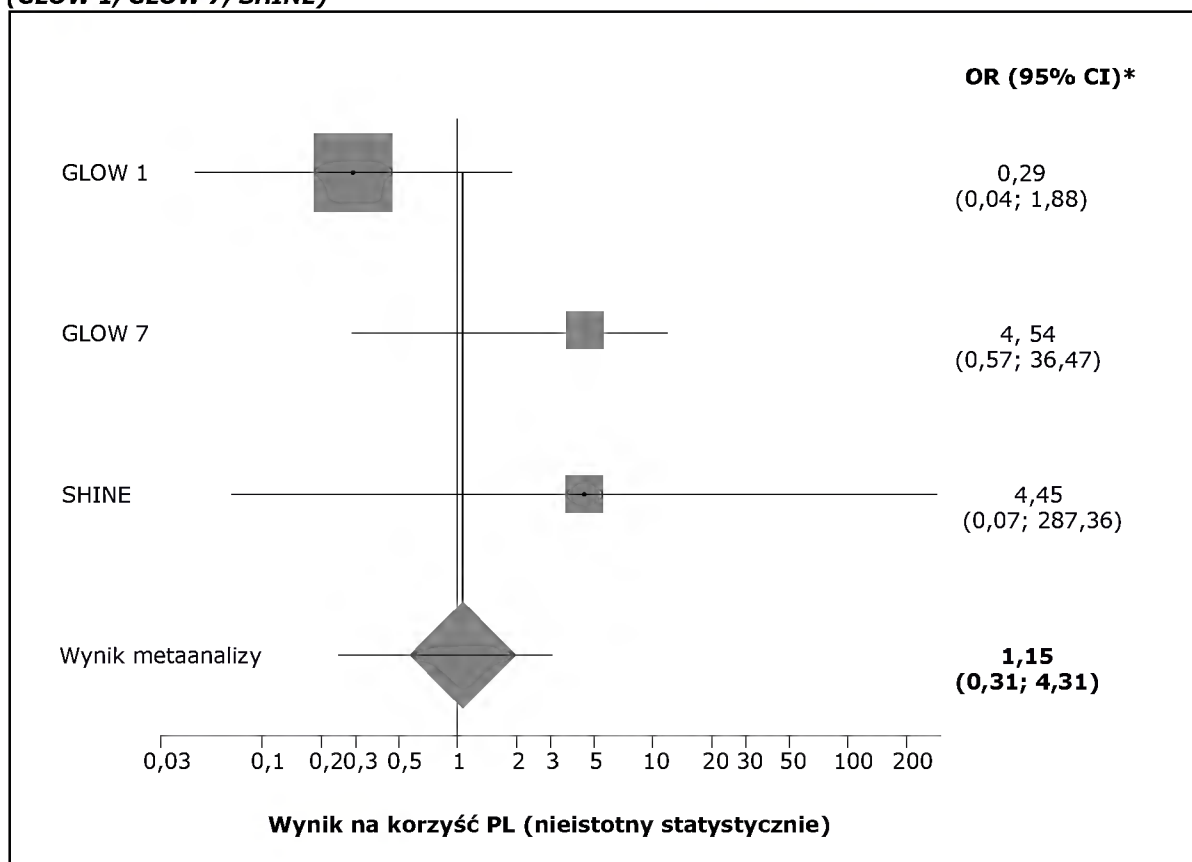
Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	2 (0,36)*
	PL	270 [^]	3 (1,11)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	4 (1,31)*
	PL	154 [^]	0 (0)
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	1 (0,21)*
	PL	234 [^]	0 (0)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,151842 (95% CI = 0,307598 to 4,313225) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,209847 P = 0,8338		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 4,154399 (df = 2) P = 0,1253 I ² (inconsistency) = 51,9% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 34.
Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



*Obliczono metodą Peto

Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,15 (95% CI: 0,31; 4,31), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY stanowi 115% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.7.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Częstość występowania utraty pacjentów z badań ogółem (działania niepożądane, brak skuteczności leczenia, zgony, wycofanie zgody na udział w badaniu, utrata pacjentów z powodów administracyjnych, naruszenie protokołu badania, utrata z obserwacji, pacjenci niewymagający stosowania leków ocenianych w badaniu, niewłaściwe stosowanie inhalatorów przez pacjentów przedstawiono w tabeli (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).

Tabela157.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

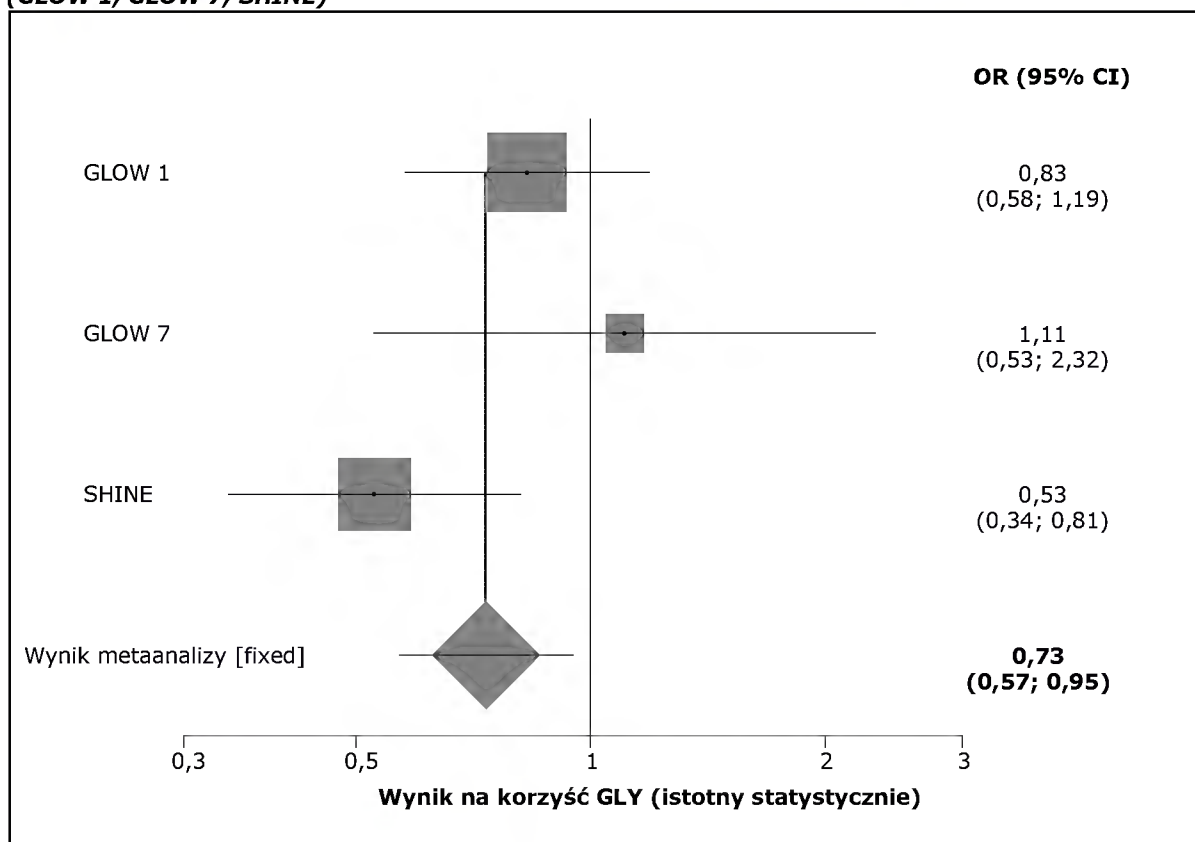
Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	102 (18,48)*
	PL	270 [^]	58 (21,49)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	24 (7,84)*
	PL	154 [^]	11 (7,14)*
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	53 (11,16)*
	PL	234 [^]	45 (19,23)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,733703 (95% CI = 0,566765 to 0,949812) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 5,242485 P = 0,022		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,8732 (df = 2) P = 0,1442 Cochran Q = 3,846896 (df = 2) P = 0,1461 Moment-based estimate of between studies variance = 0,055188 I ² (inconsistency) = 48% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 35.
Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania ogółem podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*) iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,73 (95% CI: 0,57; 0,95), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY jest niższa i stanowi 73% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie ($p = 0,022$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla istotnego statystycznie ilorazu szans obliczono dodatkowo parametr NNT.

Tabela 158
Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania ogółem dla 26-tygodniowego okresu leczenia; GLY vs PL (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*)

Parametr	GLY vs PL
NNT (95% CI)	25 (14; 179)

Parametr NNT wynosi 25 (95% CI: 14; 179), co oznacza, że lecząc 25 pacjentów GLY zamiast placebo przez okres 26 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem.

8.2.7.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Liczby, odsetki oraz obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych zestawiono w tabeli.

Tabela 159.
Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	30 (5,43)*
	PL	270 [^]	16 (5,93)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	4 (1,31)*
	PL	154 [^]	2 (1,30)*
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	13 (2,74)*
	PL	234 [^]	10 (4,27)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,817072 (95% CI = 0,505878 to 1,3197) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,491728 P = 0,4832		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,546043 (df = 2) P = 0,7611 Cochran Q = 0,543878 (df = 2) P = 0,7619 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

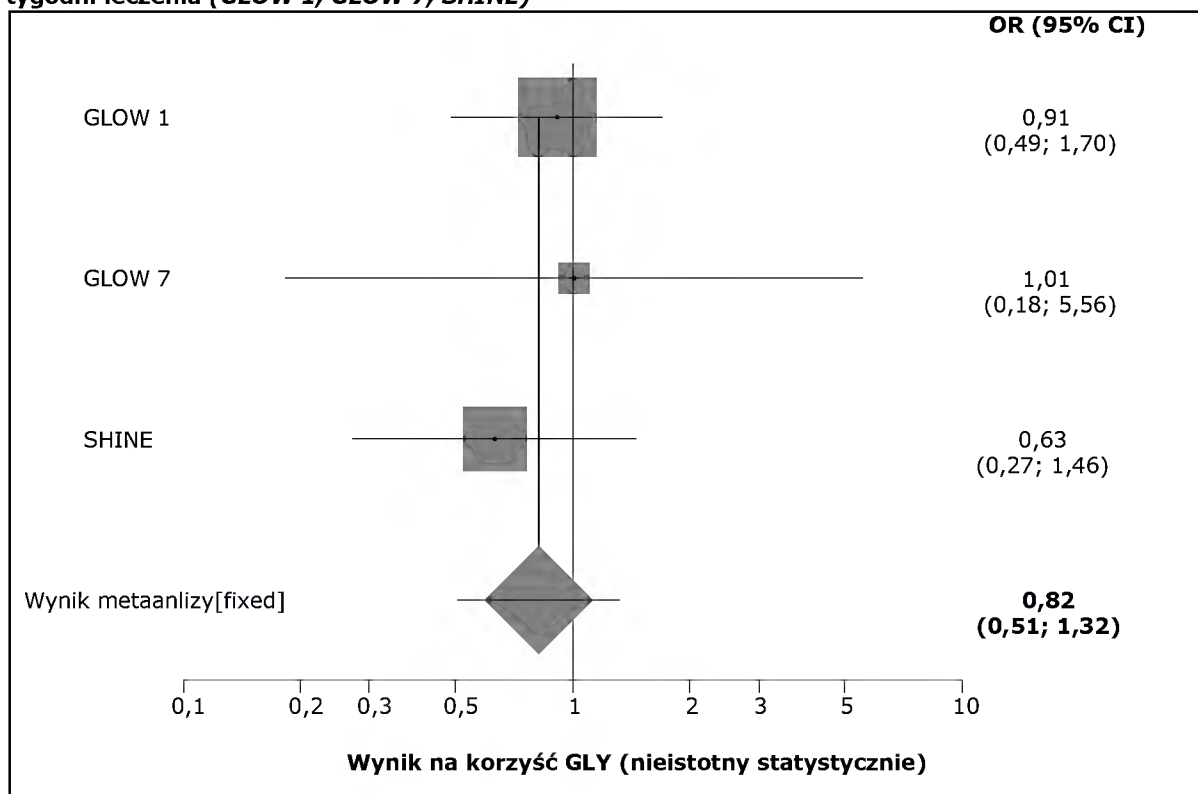
[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 36.

Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Wśród pacjentów leczonych GLY obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wynosi 0,82 (95% CI: 0,51; 1,32) i jest nieistotny statystycznie ($p = 0,4832$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.7.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Liczby, odsetki oraz obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia zestawiono w tabeli.

Tabela 160.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

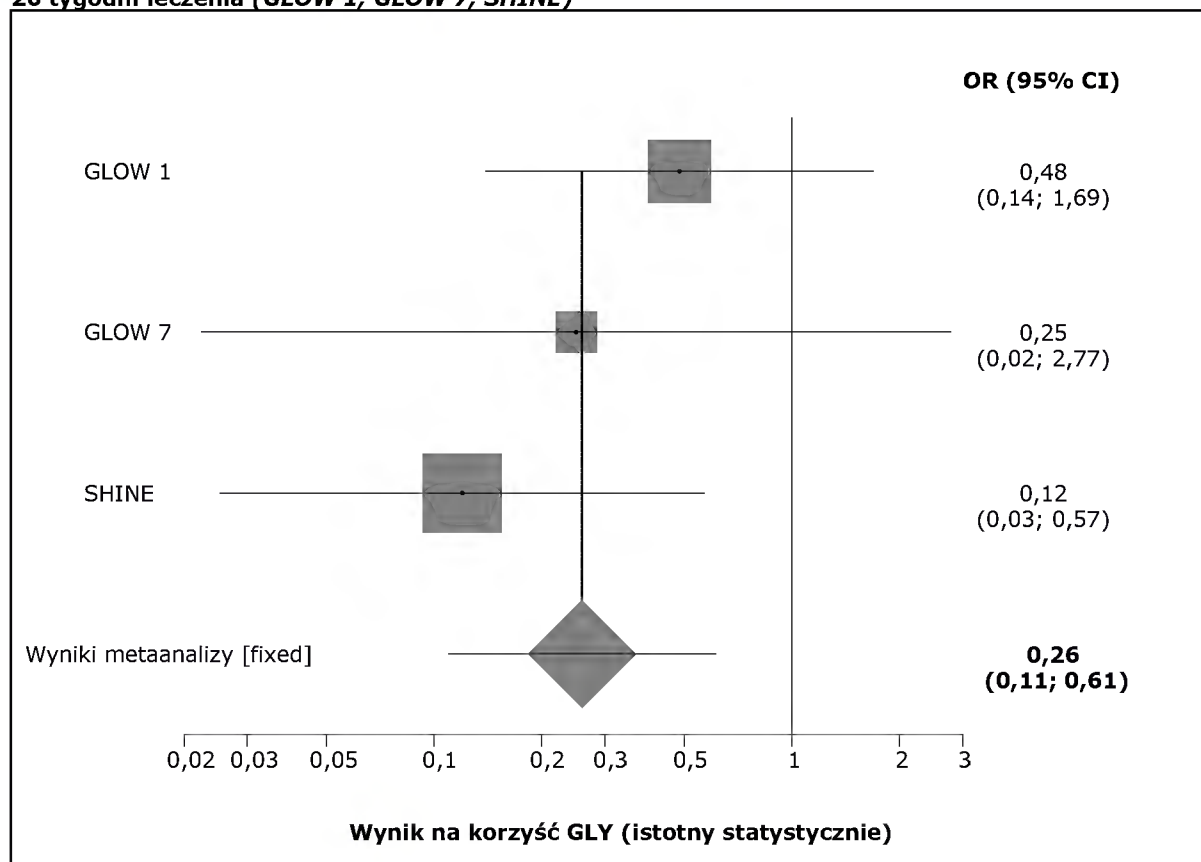
Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	5 (0,91)*
	PL	270 [^]	5 (1,85)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	1 (0,33)*
	PL	154 [^]	2 (1,30)*
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	2 (0,42)*
	PL	234 [^]	8 (3,42)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,258235 (95% CI = 0,108938 to 0,61214) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 9,494537 P = 0,0021		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,995439 (df = 2) P = 0,3687 Cochran Q = 1,917986 (df = 2) P = 0,3833 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 37.
Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



W wyniku metaanalizy trzech badań (*GLOW 1, GLOW 7, SHINE*), iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 0,26 (95% CI: 0,11; 0,61), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY jest niższa i stanowi 26% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik jest znamiennej statystycznie ($p = 0,0021$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla istotnego statystycznie ilorazu szans obliczono dodatkowo parametr NNT.

Tabela 161
Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Parametr	GLY 50µg vs PL
NNT (95% CI)	60 (35; 213)

Parametr NNT wynosi 60 (95% CI: 35; 213), co oznacza, że lecząc 60 pacjentów GLY zamiast placebo przez okres 26 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

8.2.7.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu badania

Liczby, odsetki oraz obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu naruszenia protokołu badania zestawiono w tabeli.

Tabela 162.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	4 (0,72)*
	PL	270 [^]	3 (1,11)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	2 (0,65)*
	PL	154 [^]	0 (0)
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	12 (2,53)*
	PL	234 [^]	11 (4,70)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,607604 (95% CI = 0,288195 to 1,281017) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,309204 P = 0,1905		
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,973513 (df = 2) P = 0,3728 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

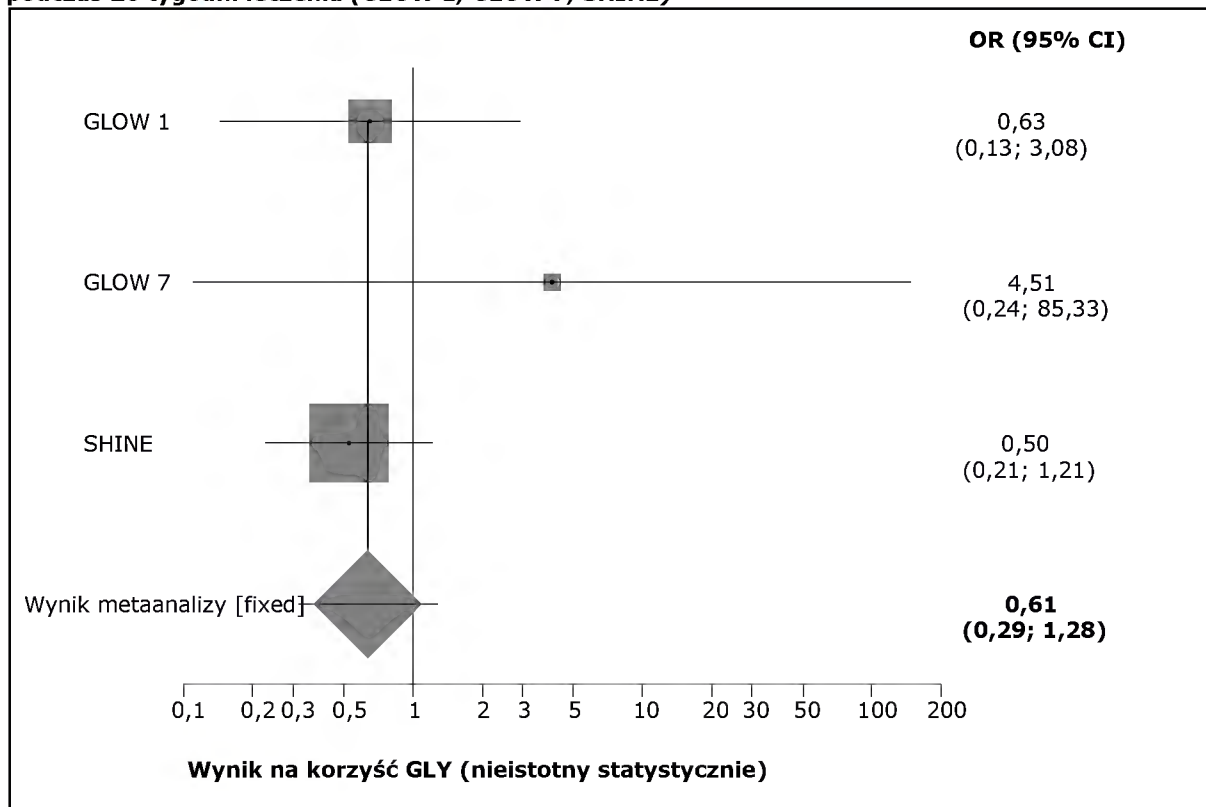
[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 38.

Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu naruszenia protokołu badania podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



*Obliczono metodą Peto

W wyniku metaanalizy trzech badań (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*), iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu wynosi 0,61 (95% CI: 0,29; 1,28), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY jest niższa i stanowi 61% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.7.6. Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody

Liczby, odsetki oraz obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu wycofania zgody zestawiono w tabeli.

Tabela 163.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 26 tyg. leczenia (*GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	552 [^]	38 (6,88)*
	PL	270 [^]	14 (5,19)*
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	306 [^]	9 (2,94)*
	PL	154 [^]	6 (3,90)*
SHINE (IIA)	GLY 50µg	475 [^]	22 (4,63)*
	PL	234 [^]	13 (5,55)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 1,031217 (95% CI = 0,67344 to 1,579071) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,001103 P = 0,9735		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,458195 (df = 2) P = 0,4823 Cochran Q = 1,450267 (df = 2) P = 0,4843 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 100%)		
GRADE	Wysoka		

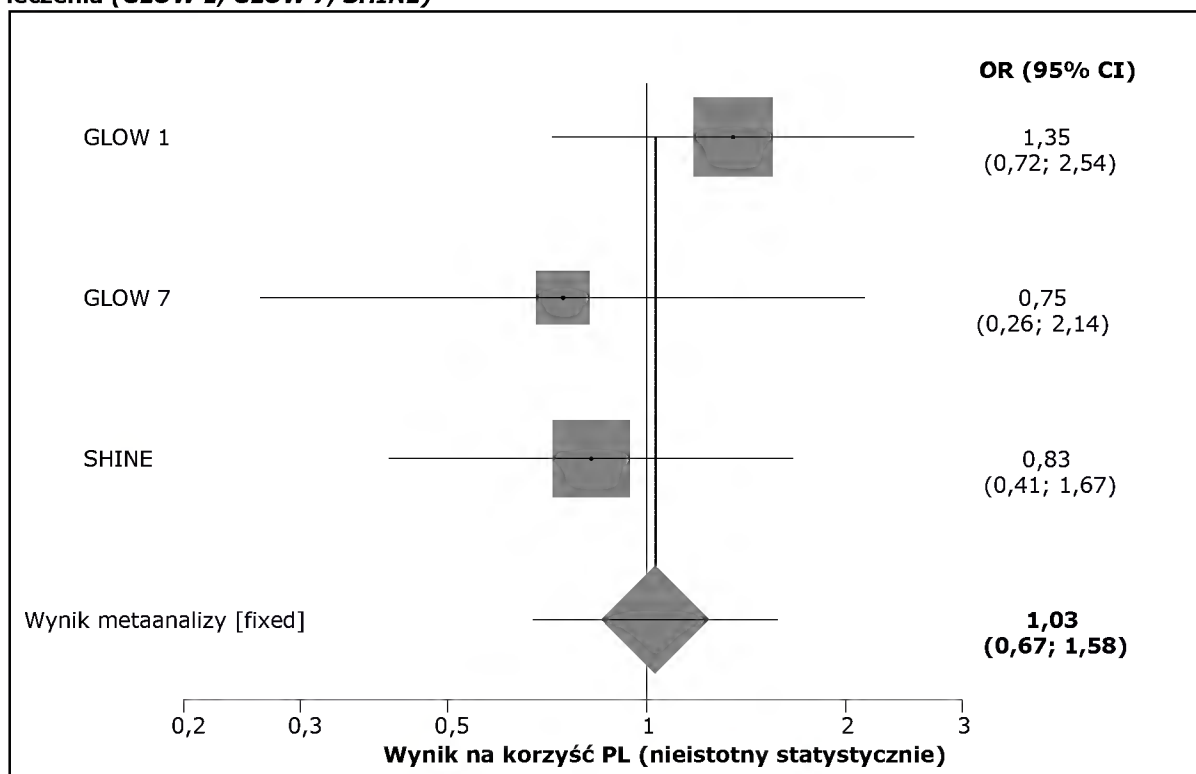
[^] Liczba pacjentów poddanych randomizacji

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 39.

Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu wycofania zgody podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



W wyniku metaanalizy trzech badań (GLOW 1, GLOW 7, SHINE), iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody wynosi 1,03 (95% CI: 0,67; 1,58), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych GLY stanowi 103% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.7.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniach GLOW 1, GLOW 7, SHINE analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 164.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	550 [^]	41 (7,45)*
	PL	267 [^]	24 (9,0)
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	305 [#]	17 (5,6)
	PL	154 [#]	14 (9,1)
SHINE(IIA)	GLY 50µg	473 [^]	29 (6,1)
	PL	232 [^]	13 (5,6)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,826603 (95% CI = 0,577098 to 1,183979)		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,509553 (df = 2) P = 0,4701		
GRADE	Wysoka		

[^] Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*safety population*)

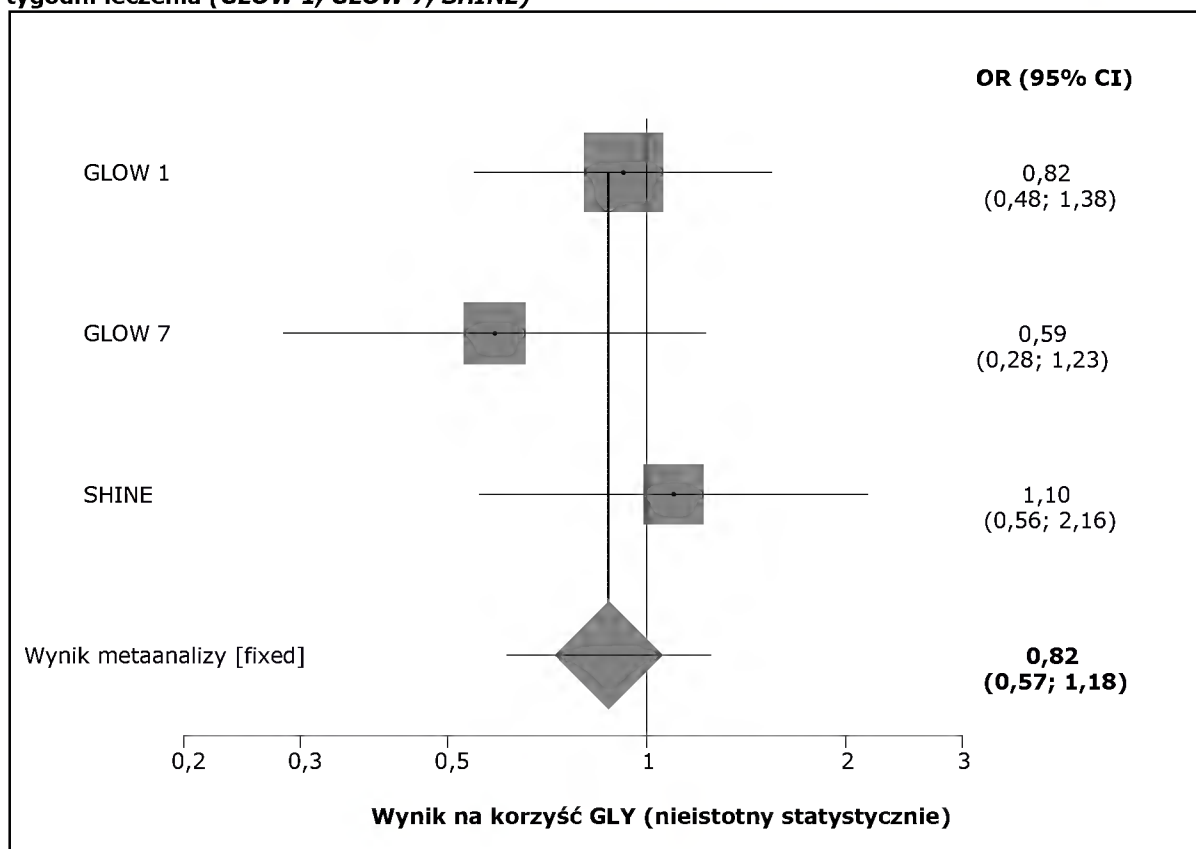
[#] Liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*safety set*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 40.

Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Obliczony iloraz szans wynosi 0,82 (95% CI: 0,57; 1,18) i jest nieistotny statystycznie. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.2.7.8. Działania niepożądane ogółem

Autorzy prób klinicznych *GLOW 1*, *GLOW 7*, *SHINE* poddali ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 26-tygodniowym okresie obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 165.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)

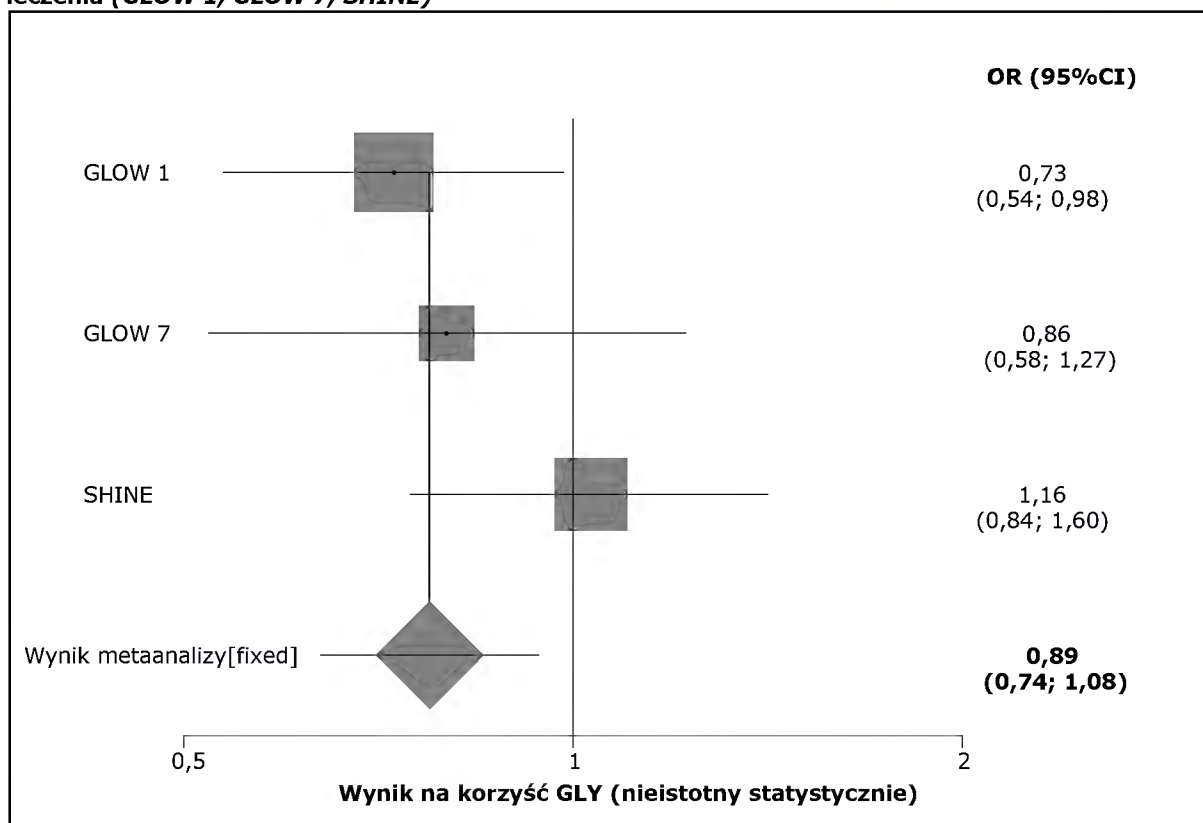
Badanie	Interwencja	N	n (%)
GLOW 1 (IIA)	GLY 50µg	550 [^]	317 (57,5)
	PL	267 [^]	174 (65,2)
GLOW 7 (IIA)	GLY 50µg	305 [#]	133 (43,6)
	PL	154 [#]	73 (47,4)
SHINE (IIA)	GLY 50µg	473 [^]	290 (61,3)
	PL	232 [^]	134 (57,8)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,893576 (95% CI = 0,738249 to 1,081586)		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 4,367116 (df = 2) P = 0,1126		
GRADE	Wysoka		

[^] Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*safety population*)

[#] Liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku randomizacji (*safety set*)

Wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 41.
Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)



Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla 26-tygodniowego okresu leczenia wynosi 0,89 (95% CI: 0,74; 1,08) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników

8.3. Wyniki pośredniej analizy porównawczej umeklidyniowego bromku (Incruse®) z bromkiem glikopironium

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

8.3.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

Wszystkie próby kliniczne włączone do analizy były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMIT), z podwójnym zaślepieniem (double blind), prowadzone w schemacie grup równoległych.

Badania włączone do analizy otrzymały od 5 (Donohue 2013, SHINE, GLOW 7) do 4 punktów w skali JADAD (GLOW 2, GLOW 1), co oznacza, iż badania te cechuje wysoka wiarygodność.

Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*. Okres leczenia w badaniach stanowiących przedmiot niniejszej analizy był zbliżony i wynosił 24 tygodnie (*Donohue 2013*) oraz 26 tygodni w pozostałych 3 badaniach porównujących GLY vs PL (*GLOW 2, SHINE, GLOW 1*).

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych głównym punktem końcowym oceniającym efektywność kliniczną porównywanych interwencji była wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

8.3.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Populację pacjentów włączonych do analizy stanowią osoby powyżej 40 roku życia, palące obecnie lub byli palacze z historią palenia wynoszącą co najmniej 10 paczko-lat, u których rozpoznano POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zgodnie z kryteriami GOLD 2010. Większość analizowanej populacji (>62%) stanowią mężczyźni.

Do udziału w badaniach zakwalifikowano pacjentów z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <0,7 i z FEV₁ ≤ 70% wartości należnej.

W badaniach *Donohue 2013, GLOW 1, GLOW 2, SHINE* dominowali pacjenci rasy kaukaskiej (>62,2%), natomiast populację pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* (porównującym GLY vs PL) stanowili azjaci (Chińczycy, Koreańczycy, Indianie, Filipińczycy).

W oparciu o informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego dla Seebri Breezhaler® należy wnioskować o braku dużych różnic w wielkości pola pod krzywą (AUC) pomiędzy Japończykami, należącymi do rasy azjatyckiej a pacjentami rasy kaukaskiej po wziewnym podaniu glikopironiowego bromku. Mając powyższe na uwadze autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie badania *GLOW 7* do metaanalizy z badaniami *GLOW 1, GLOW 2, SHINE*, a następnie porównania pośredniego z badaniem *Donohue 2013*. Astma oraz inne zaburzenia ze strony układu oddechowego stanowiły przeciwwskazanie do włączenia pacjentów do badania.

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* odnotowano wyższy niż w pozostałych badaniach odsetek pacjentów, u których stopień zaawansowania choroby określono jako ciężki (43-50,8% vs 32,3-39,5%).

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych są zbliżone pod względem pozostałych ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Wszystkie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków.

8.3.3. Skuteczność kliniczna

8.3.3.1. Wartość FEV₁ trough

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono różnice średnich końcowych wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej podczas najniższego stężenia leku (FEV₁ trough), obliczone w porównaniach bezpośrednich UMEC vs PL, GLY vs PL oraz porównaniu pośrednim UMEC vs GLY.

Tabela 166.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wartości parametru FEV₁ trough podczas terapii trwającej od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich końcowych (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
FEV₁ trough	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	0,12 (0,08; 0,15)	-	-0,01 (-0,05; 0,03)
		<i>GLOW 1</i>	0,11 (0,07; 0,15)	0,13 (0,11; 0,14)	
	GLY 50 µ vs PL	<i>GLOW 2</i>	0,134 (0,10; 0,17)		
		<i>GLOW 7</i>	0,14 (0,10; 0,18)		
		<i>SHINE</i>	0,12 (0,08; 0,15)		

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano różnicy w średniej końcowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku (trough); -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03).

8.3.3.2. Natężona pojemność życiowa (FVC trough)

Wyniki analizy pośredniej dla punktu końcowego takiego jak natężona pojemność życiowa mierzona przy najniższym stężeniu leku (FVC trough) przedstawiono poniżej.

Tabela 167.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wartości parametru FVC trough podczas leczenia trwającego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich końcowych (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
FVC trough	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	0,17 (0,11; 0,24)	-	-0,04 (-0,12; 0,04)

	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 1</i>	0,21 (0,14; 0,28)	0,21 (0,17; 0,25)	
		<i>GLOW 2</i>	0,20 (0,10; 0,30)		
		<i>GLOW 7</i>	0,22 (0,09; 0,35)		
		<i>SHINE</i>	0,21 (0,15; 0,27)		

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (UMEC vs GLY), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie różnicy średniej końcowej zmiany w wartości parametru FVC *trough* podczas leczenia trwającego od 24 do 26 tygodni.

8.3.3.3. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 168.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych w zakresie nasilenia duszności wg wskaźnika TDI podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich końcowych (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Nasilenie duszności wg TDI	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	1,0 (0,5; 1,5)	-	0,07 (-0,50; 0,64)
		<i>GLOW 1</i>	1,04 (0,58; 1,50)	0,93 (0,66; 1,19)	
	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 2</i>	0,81 (0,30; 1,32)		
		<i>GLOW 7</i>	1,00 (0,02; 1,98)		
		<i>SHINE</i>	0,89 (0,41; 1,36)		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs GLY) nie odnotowano istotnej klinicznie, jak również statystycznie różnicy w nasileniu duszności wg TDI podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tygodni.

8.3.3.4. Odpowiedź na leczenie wg TDI

Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie wg wskaźnika TDI, zdefiniowanej jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt zestawiono poniżej.

Tabela 169.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Odpowiedź na leczenie wg TDI	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	1,61 (1,17; 2,22)	1,62 (1,38; 1,91)	0,99 (0,69; 1,42)
		GLOW 1	1,69 (1,24; 2,31)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 2	1,57 (1,17; 2,11)		
		GLOW 7	2,36 (1,55; 3,59)		
		SHINE	1,30 (0,95; 1,79)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej, jako ≥ 1 punktowy wzrost wskaźnika TDI wynosi 0,99 (95% CI: 0,69; 1,42), co oznacza, iż porównywane opcje terapeutyczne (UMEC vs GLY) są zbliżone pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg TDI. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

8.3.3.5. Zaostrzenia POChP

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 170.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Zaostrzenia POChP	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	0,6 (0,35; 1,02)	0,66 (0,51; 0,86)	0,91 (0,50; 1,65)
		GLOW 1	0,66 (0,46; 0,95)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 2			
		GLOW 7			
		SHINE	0,66 (0,46; 0,97)		

Wśród pacjentów leczonych UMEC obserwowano niższą niż w grupie osób stosujących GLY częstość występowania zaostrzeń POChP podczas 24-26 tygodni terapii. Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,91 (95% CI: 0,50; 1,65) i nie jest istotny statystycznie.

8.3.3.6. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP

Różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia po raz pierwszy zaostrzenia POChP podczas leczenia trwającego do 26 tygodni przedstawiono poniżej.

Tabela 171.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – hazard względny wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	0,6 (0,4; 1,0)	0,70 (0,54; 0,91)	0,86 (0,51; 1,45)
		<i>GLOW 1</i>	0,69 (0,5; 0,95)		
	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 2</i>	-		
		<i>GLOW 7</i>	0,72 (0,46; 1,13)		
		<i>SHINE</i>	-		

Wśród pacjentów leczonych UMEC ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP było 14% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej leczonej GLY. Obliczony hazard względny wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP jest korzystny dla pacjentów leczonych UMEC, jednak nie osiągnął on poziomu istotności statystycznej.

8.3.3.7. Stosowanie terapii ratunkowej

Wyniki dotyczące różnicy średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów, po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 172.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich zmian (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Stosowanie terapii ratunkowej	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	-0,3 (-0,8; 0,2)	-0,33 (-0,57; -0,10)	0,03 (-0,52; 0,58)
		GLOW 1	-0,46 (-0,88; -0,04)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 2	-		
		GLOW 7	-0,22 (-0,73; 0,29)		
		SHINE	-0,30 (-0,63; 0,04)		

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości stosowania leczenia ratunkowego.

8.3.3.8. Jakość życia wg SGRQ

Obliczone pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs GLY) różnice w jakości życia pacjentów wg SGRQ podczas 24-26 tygodni leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 173.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wg SGRQ podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Wynik metaanalizy różnicy średnich końcowych (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Jakość życia wg SGRQ	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	-4,69 (-7,05; -2,33)	-2,91 (-4,19; -1,66)	-1,78 (-4,46; 0,90)
		GLOW 1	-2,81 (-5,44; -0,18)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 2	-3,38 (-5,28; -1,48)		
		GLOW 7	-4,92 (-9,61; -0,23)		
		SHINE	-1,83 (-4,09; 0,43)		

Wśród pacjentów leczonych UMEC odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej, leczonej GLY redukcję liczby punktów wg SGRQ, oznaczającą poprawę jakości życia pacjentów z POChP.

Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych UMEC, jednak nie osiągnął on poziomu istotności statystycznej.

8.3.3.9. Poprawa jakości życia wg SGRQ

Autorzy badań włączonych do analizy oceniali liczbę pacjentów, u których obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów wg SGRQ, zdefiniowaną jako ≥ 4 punktową redukcję wg kwestionariusza SGRQ.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 174.

Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 24- 26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Poprawa jakości życia wg SGRQ	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	1,58 (1,13; 2,20)	1,41 (1,16; 1,71)	1,12 (0,76; 1,65)
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 1	1,47 (1,09; 1,98)		
		GLOW 2	-		
		GLOW 7	1,74 (1,17; 2,59)		
		SHINE	1,18 (0,86; 1,62)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy jakości życia wg SGRQ wynosi 1,12 (95% CI: 0,76; 1,65), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego stanowi 112% analogicznej szansy w grupie GLY. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

8.3.4. Bezpieczeństwo

8.3.4.1. Zgony

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu dla porównania UMEC vs GLY podczas 24-26 tygodni leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 175.
Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Zgony	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	5,31 (0,10; 289,66)	1,15 (0,31; 4,31)	4,62 (0,07; 307,08)
		GLOW 1	0,29 (0,04; 1,88)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 2	-		
		GLOW 7	4,45 (0,57; 36,47)		
		SHINE	4,45 (0,07; 287,36)		

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (UMEC vs GLY) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonu podczas 24-26 tygodni leczenia.

8.3.4.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Obliczone w wyniku porównań bezpośrednich, jak również porównania pośredniego ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 176.
Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Utrata z badania ogółem	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	0,78 (0,54; 1,12)	0,73 (0,57; 0,95)	1,07 (0,69; 1,67)
		GLOW 1	0,83 (0,58; 1,19)		
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 1	-		
		GLOW 7	1,11 (0,53; 2,32)		
		SHINE	0,53 (0,34; 0,81)		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (UMEC vs GLY) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem.

8.3.4.3. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Obliczone w wyniku porównań bezpośrednich, jak również porównania pośredniego ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 177.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	2,67 (1,23; 6,42)	0,82 (0,51; 1,32)	3,26 (1,26; 8,45)
		<i>GLOW 1</i>	0,91 (0,49; 1,70)		
	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 2</i>	-		
		<i>GLOW 7</i>	1,01 (0,18; 5,56)		
		<i>SHINE</i>	0,63 (0,27; 1,46)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 3,26 (95% CI: 1,26; 8,45). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY.

8.3.4.4. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Obliczone w wyniku porównań bezpośrednich, jak również porównania pośredniego ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 178.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Utrata z powodu braku skuteczności leczenia	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	0,33 (0,18; 0,6)	0,26 (0,11;0,61)	1,27 (0,45; 3,62)
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 1	0,48 (0,14; 1,69)		
		GLOW 2	-		
		GLOW 7	0,25 (0,02; 2,77)		
		SHINE	0,12 (0,03; 0,57)		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia.

8.3.4.5. Utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 179.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Utrata z powodu naruszenia protokołu	UMEC 62,5 µg vs PL	Donohue 2013	1,18 (0,34; 4,05)	0,61 (0,29; 1,28)	1,93 (0,46; 8,20)
	GLY 50 µg vs PL	GLOW 1	0,63 (0,13; 3,08)		
		GLOW 2	-		
		GLOW 7	4,51 (0,24; 85,33)		
		SHINE	0,50 (0,21; 1,21)		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu.

8.3.4.6. Utrata pacjentów z powodu wycofania zgody

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 180.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Utrata z powodu naruszenia protokołu	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	0,83 (0,4; 1,75)	1,03 (0,67; 1,58)	0,81 (0,34; 1,89)
		<i>GLOW 1</i>	1,35 (0,72; 2,54)		
	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 2</i>	-		
		<i>GLOW 7</i>	0,75 (0,26; 2,14)		
		<i>SHINE</i>	0,83 (0,41; 1,67)		

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu.

8.3.4.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Obliczone w wyniku porównań bezpośrednich, jak również porównania pośredniego ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 181.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	2,08 (0,93; 5,1)	0,82 (0,57; 1,18)	2,54 (1,00; 6,40)
		<i>GLOW 1</i>	0,82 (0,48; 1,38)		
	GLY 50 µg vs PL	<i>GLOW 2</i>	-		
		<i>GLOW 7</i>	0,59 (0,28; 1,23)		
		<i>SHINE</i>	1,10 (0,56; 2,16)		

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 2,54 (95% CI: 1,00; 6,40). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

8.3.4.8. Zdarzenia niepożądane ogółem

Obliczone w wyniku porównań bezpośrednich, jak również porównania pośredniego iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono poniżej.

Tabela 182.

Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs GLY
Zdarzenia niepożądane	UMEC 62,5 µg vs PL	<i>Donohue 2013</i>	1,23 (0,9; 1,69)	0,89 (0,74; 1,08)	1,38 (0,96; 2,00)
		<i>GLOW 1</i>	0,73 (0,54; 0,98)		
	<i>GLOW 2</i>	-			
	<i>GLOW 7</i>	0,80 (0,52; 1,22)			
	<i>SHINE</i>	1,16 (0,84; 1,60)			
	GLY 50 µg vs PL				

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 1,38 (95% CI: 0,96; 2,00). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest umeclidyniowy bromek podawany za pomocą inhalatora DPI Ellipta (Incruse®) poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, 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 poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Incruse® (bromek umeclidyniowy) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 30 października 2015 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).

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

9.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Incruse® (bromek umeclidyniowy).

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 Incruse® [3], raportów o zdarzeniach/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].

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*.

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Incruse®

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii preparatem Incruse® dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [3] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Incruse® były zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy [3].

Profil bezpieczeństwa umeklidyniowego bromku oceniano w grupie 1663 pacjentów z POChP, którzy otrzymywali dawkę 55 mikrogramów lub większą przez okres do jednego roku. Grupa ta obejmuje 576 pacjentów, którzy otrzymywali zalecaną dawkę 55 mikrogramów raz na dobę.

Częstości przypisane do działań niepożądanych, wymienionych w poniższej tabeli, obejmują wstępne częstości występowania obserwowane w czterech badaniach skuteczności oraz w długotrwałym badaniu bezpieczeństwa stosowania (z udziałem 1412 pacjentów otrzymujących umeklidyniowy bromek) [3].

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [3].

Tabela 183.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Incruse® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Klasyfikacja układów i narządów*	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardła	X	
	Zapalenie górnych dróg oddechowych	X	
	Zakażenie dróg moczowych		X
	Zapalenie zatok		X
	Zapalenie gardła		X
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	X	
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków		X
	Rytm idiowentrykularny		X
	Częstoskurcz nadkomorowy		X
	Skurcze dodatkowe nadkomorowe		X
	Tachykardia		X

Klasyfikacja układów i narządów*	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		X
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		X

*Według terminologii MedDRA

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Należy podkreślić, że wystąpienie klinicznie istotnych interakcji po podaniu wziewnym umeklidyniowego bromku w dawkach leczniczych uważa się za mało prawdopodobne z powodu małego stężenia leku w osoczu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 184.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [3]

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	
Inne produkty lecznicze przeciwmuskarynowe	Jednoczesne stosowanie umeklidyniowego bromku z innymi długo działającymi antagonistami receptora muskarynowego lub produktami leczniczymi zawierającymi tę substancję czynną nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ mogą one nasilać działania niepożądane znanych, stosowanych wziewnie antagonistów receptora muskarynowego.
Interakcje metaboliczne oraz interakcje na poziomie transportu	Umeklidyniowy bromek jest substratem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). U zdrowych ochotników z małą aktywnością izoenzymu CYP2D6 (słabi metabolizerzy) oceniano farmakokinetykę umeklidyniowego bromku w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano wpływu na AUC lub C_{max} umeklidynium po zastosowaniu dawki 4-krotnie większej niż terapeutyczna. Po zastosowaniu 8-krotnie większej dawki obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie AUC umeklidyniowego bromku bez wpływu na C_{max} umeklidyniowego bromku. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorami CYP2D6 lub gdy jest stosowany u pacjentów z genetycznym niedoborem aktywności CYP2D6 (słabi metabolizerzy). Umeklidyniowy bromek jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych ochotników oceniano wpływ werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem P-gp (stosowanego w dawce 240 mg raz na dobę) na farmakokinetykę umeklidyniowego bromku w stanie stacjonarnym. Nie zaobserwowano wpływu werapamilu na C_{max} umeklidyniowego bromku. Zaobserwowano około 1,4-krotne zwiększenie AUC umeklidyniowego bromku. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidyniowy bromek stosowany jest w skojarzeniu z inhibitorami P-gp.
Inne produkty lecznicze stosowane w POChP	Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji lekowych <i>in vivo</i> , umeklidyniowy bromek był stosowany wziewnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w POChP, w tym z krótko i długo działającymi sympatykomimetycznymi lekami rozszerzającymi oskrzela i wziewnymi glikokortykosteroidami bez klinicznych objawów interakcji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat [3].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek [3].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Incruse® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy [3].

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Incruse® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazanym POChP [3].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Incruse®.

Tabela 185.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [3]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
Pacjenci z astmą	Nie należy stosować umeklidyniowego bromku u pacjentów z astmą, ponieważ jego stosowanie nie było badane w tej grupie pacjentów.
Wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli	Po zastosowaniu umeklidyniowego bromku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i w razie konieczności, zastosować inne leczenie.
Nasilenie (pogorszenie kontroli) choroby	Umeklidyniowy bromek jest przeznaczony do leczenia podtrzymującego POChP. Nie należy stosować go w celu łagodzenia ostrych objawów, tj. w razie potrzeby w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli. Ostre objawy należy leczyć krótko działającym wziewnym lekiem rozszerzającym oskrzela. Zwiększenie ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby. W razie nasilenia się POChP w trakcie leczenia umeklidyniowym bromkiem należy ponownie ocenić stan pacjenta oraz schemat leczenia POChP.
Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, szczególnie z zaburzeniami rytmu serca	Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego, w tym umeklidyniowego bromku, mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia. Ponadto, pacjenci z klinicznie znaczącą niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, szczególnie z zaburzeniami rytmu serca.
Pacjenci z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania	Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania.
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy	Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Kobiety w ciąży	Brak danych dotyczących stosowania umeklidyniowego bromku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Umeklidyniowy bromek należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
Kobiety karmiące piersią	Nie wiadomo, czy umeklidyniowy bromek przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Incruse® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.
Wpływ na płodność	Brak danych dotyczących wpływu umeklidyniowego bromku na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu umeklidyniowego bromku na płodność.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Umeklidyniowy bromek nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

9.4. Ocena profilu 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/>].

Dokument EPAR [12] podaje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Incruse® (mogą wystąpić u więcej niż 1-10 osób na 100 pacjentów) to ból głowy, zapalenie nosogardzieli oraz infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kaszel, infekcje dróg moczowych oraz tachykardia. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Incruse® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Nie stwierdzono wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Incruse®, uznając profil bezpieczeństwa leku jako zbliżony do innych leków antymuskarynowych.

Dodatkowo, odnaleziono również dokument EMEA/CHMP/68182/2014 z dn. 20.02.2014 r., w którym Komitet do Spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zwraca szczególną uwagę na konieczność monitorowania działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego w rzeczywistej praktyce klinicznej (tj. badania postmarketingowe) [13].

W wyniku przeszukiwania strony FDA (<http://www.fda.gov>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] nie znaleziono informacji na temat produktu leczniczego Incruse®.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa preparatu Incruse®, aktualne na dzień 30 października 2015 r.

9.5. Wnioski z planu zarządzania ryzykiem (RMP)

Produkt leczniczy Incruse® został dopuszczony do obrotu przez EMA 28 kwietnia 2014 roku [14].

W ramach procedury rejestracyjnej dla wnioskowanego produktu leczniczego opracowano tzw. plan zarządzania ryzykiem (*RMP – risk management plan*), którego przestrzeganie ma zapewniać maksymalnie bezpieczne stosowanie leku Incruse® [14].

Zgodnie z upublicznionym podsumowaniem RMP dla produktu leczniczego Incruse® [14]:

- lek jest długodziałającym lekiem antymuskarynowym stosowanym w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u dorosłych pacjentów.

- Incruse® nie powinien być stosowany doraźnie w celu łagodzenia ataku duszności. Jeśli u pacjentów wystąpi nagły atak duszności należy zastosować jeden z leków zalecanych do stosowania doraźnie np. salbutamol.
- **Nie zidentyfikowano obszarów ryzyka związanego ze stosowaniem leku Incruse®**
- **Zidentyfikowano następujące potencjalne obszary ryzyka związanego ze stosowaniem wnioskowanego leku:**
 - Incruse® należy do grupy LAMA. Stosowanie leków z tej grupy związane jest z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym powinien być on stosowany ze szczególną ostrożnością wśród pacjentów z poważnymi chorobami serca.
 - Możliwość wystąpienia przejściowego/chwilowego zwężenia dróg oddechowych prowadzącego do trudności z oddychaniem. W tej sytuacji należy zaprzestać podawania leku.
 - Jaskra z wąskim kątem przesączania. W przypadku osób stosujących długoterminowo leki z grupy LAMA obserwowano rzadkie przypadki jaskry z wąskim kątem przesączania, prowadzącej do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.
 - Nagłe zatrzymanie moczu. Wśród starszych mężczyzn z chorobami gruczołu krokowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nagłego zatrzymania moczu.
 - Infekcje dolnych dróg oddechowych. Wśród pacjentów leczonych Incruse®, w dawce 2-krotnie wyższej niż zalecana obserwowano wyższy niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie płuc.
- **Zidentyfikowano następujące obszary brakujących informacji:**
 - bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią;
 - bezpieczeństwo leku w długim okresie czasu (> 1 roku);
 - stosowanie leku u chorych z zaburzeniami czynności nerek;
 - interakcje i innymi lekami.

W ramach planu badań, jakie mają zostać przeprowadzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (*post-authorisation development plan*), wymieniono kohortowe badanie obserwacyjne mające na celu porównanie bezpieczeństwa i ilościowego określenia częstości występowania wybranych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z POChP podczas stosowania produktu leczniczego Incruse® w porównaniu z tiotropium (badanie 201038) - termin wypełnienia zobowiązania to trzeci kwartał 2024 roku.

9.6. Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu

Mając na uwadze wytyczne AOTMiT [1] rozszerzono kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa np. o:

1. nieopublikowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo umeklidyniowego bromku stosowanego w dawce 62,5µg z tiotropium oraz bromkiem glikopironium (w oparciu o podsumowanie wyników niniejszych badań dostępne w bazie *GSK Clinical Study Register*) podczas 12 i 24 tygodni leczenia:
 - UMEC 62,5 µg vs TIO (*NCT02207829/ID 201316*) [15];
 - UMEC 62,5 µg vs GLY (*NCT02236611/201315*) [16]
2. opublikowane badania kliniczne z randomizacją bez adekwatnej grupy kontrolnej (UMEC 62,5 µg vs PL), w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w krótszym niż 24-26 tygodniowy okres leczenia, uwzględniony w analizie głównej niniejszego raportu (ocena bezpieczeństwa po 12 tygodniach terapii):
 - *Maltais 2014A* [10];
 - *Maltais 2014B* [10];
 - *Trivedi 2014* [11]
3. opublikowane badania oceniające zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek umeklidyniowego bromku (UMEC 62,5 µg vs 125µg), a częstością występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - *Maltais 2014A* [10];
 - *Maltais 2014B* [10];
 - *Trivedi 2014* [11]
4. opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, w której UMEC stosowano w dawce wyższej niż zarejestrowana tj. 125 µg w porównaniu z placebo w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika ujawniających się w długim okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie (brak badań porównujących UMEC 62,5µg vs inna opcja terapeutyczna podczas 52 tyg. terapii):
 - *Donohue 2014* [(7), [8], [9)].

Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 8.5.

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

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

9.6.1. Wyniki badań nieopublikowanych UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* odnaleziono jedno zakończone, nieopublikowane badanie kliniczne *NCT 02207829*, w którym bezpośrednio porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo umeklidyniowego bromku stosowanego w dawce 62,5µg z tiotropium w dawce 18µg u dorosłych pacjentów z POChP.

Streszczenie wyników pochodzących z niniejszej próby klinicznej zostało udostępnione w bazie badań klinicznych *GSK Clinical Study Register (ID 201316)*. W związku z powyższym autorzy przeglądu postanowili przedstawić wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii (UMEC vs TIO) podczas 12 tygodni leczenia.

Tabela 186.
Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (NCT02207829/ID201316)

Badanie	NCT 0 2207829/ID 201316 (IIA)
Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych</p> <p>Randomizacja: w stosunku 1:1</p> <p>Schemat leczenia: w badaniu zastosowano 7-14 dniowy okres <i>run in</i>, następnie terapię UMEC vs TIO trwająca 12 tygodni, po której nastąpił 7 dniowy okres obserwacji. Po zakończeniu 12 tygodni leczenia w przypadku niemieckiej subpopulacji pacjentów kontynuowano leczenie, w warunkach próby zaślepienia przez kolejne 12 tygodni (łączny okres leczenia niemieckiej subpopulacji wynosi 24 tygodnie)</p> <p>Podtyp badania: II A</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie oceniono ze względu na brak wystarczających danych (badanie nieopublikowane)</p> <p>Testowana hipoteza: <i>non inferior</i> dla porównania UMEC vs TIO w zakresie wartości parametru FEV₁ <i>trough</i>, ocenianego w 85 dniu leczenia.</p> <p>Źródło finansowania: <i>GlaxoSmithKline</i></p>
Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥40 lat; • Aktualni lub byli palacze z historią palenia zdefiniowaną jako ≥10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterolu/salbutamolu) <0,7 i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterolu/salbutamolu) ≥30% i ≤70% wartości należnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	<p>Pacjenci leczeni UMEC w dawce 62,5 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=509; • średni wiek w latach: 64,4 (±8,12); • liczba kobiet: 145 (28,5%); • rasa: biała: - n= 458 (90%), azjatycka n=38 (7%). <p>Pacjenci stosujący TIO w dawce 18 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 508; • średni wiek w latach: 64,1 (±8,28); • liczba kobiet: 137 (27%);

	<ul style="list-style-type: none"> • rasa: biała: - n= 457 (90%), azjatycka n=38 (7%). Porównywane grupy pacjentów są zbliżone do siebie pod względem wszystkich ocenianych cech demograficznych.
Charakterystyka interwencji	Randomizacja pacjentów w stosunku 1:1, do jednej z dwóch grup: <ul style="list-style-type: none"> • umeklidynium stosowany w dawce 62,5 µg → dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana, raz na dobę, za pomocą inhalatora DPI (Ellipta); • Tiotropium w dawce 18µg, raz na dobę, za pomocą inhalatora Handihaler.

9.6.1.1. 12 tygodniowy okres leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych opcji interwencyjnych (UMEC vs TIO) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 187.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg (NCT02207829/ID201316)

Punkt końcowy	UMEC 62,5 µg [N = 509]	TIO 18 µg [N = 508]	OR (95% CI)^	GRADE
	n (%)	n (%)		
Utrata pacjentów z badania				
Z powodu zdarzeń niepożądanych	10 (2)	9 (2)	1,11 (0,45; 2,76)	Wysoka
Z powodu braku skuteczności terapii	7 (1)	5 (<1)	1,40 (0,45; 4,36)*	Wysoka
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Ogółem	165 (32)	153 (30)	1,11 (0,85; 1,46)	Wysoka
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3% pacjentów				
Ból głowy	30 (6)	32 (6)	0,93 (0,54; 1,61)	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	27 (5)	23 (5)	1,18 (0,64; 2,19)	Wysoka
Kaszel	12 (2)	10 (2)	1,20 (0,47; 3,14)	Wysoka
Ból pleców	10 (2)	4 (<1)	2,52 (0,72; 11,10)	Wysoka
Grypa	8 (2)	9 (2)	0,89 (0,34; 2,31)	Wysoka
Nadciśnienie	8 (2)	7 (1)	1,14 (0,41 (3,17)*	Wysoka
Zawroty głowy	2 (<1)	8 (2)	0,25 (0,05; 1,17)	Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Nie związane ze zgonem (non fatal)	17 (3)	14 (3)	1,22 (0,56; 2,70)	Wysoka
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane				
POChP	2 (<1)	6 (1)	0,33 (0,07; 1,64)	Wysoka
Zapalenie płuc	1 (<1)	1 (<1)	1,00 (0,06; 15,98)*	Wysoka
Nadciśnienie	1 (<1)	1 (<1)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Niestabilna dławica piersiowa	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Perforacja wyrostka robaczkowego	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Migotanie przedsionków	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka

Punkt końcowy	UMEC 62,5 µg [N = 509]	TIO 18 µg [N = 508]	OR (95% CI)^	GRADE
	n (%)	n (%)		
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Zaparcie	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Zakrzepica żył głębokich	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Złamanie szyjki kości udowej	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Płątowe zapalenie płuc	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	- Wysoka
Przerzutowy gruczorakorak płuc	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Nowotwór prostaty	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Złamanie kości piszczelowej	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Cukrzyca II typu	1 (<1)	0 (0)	7,37 (0,15; 371,65)*	Wysoka
Infekcyjne zaostrzenie POChP	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka
Infekcje miejscowe	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka
Chłoniak nieziarniczny	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka
Zapalenie trzustki	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka
Złamanie żebra	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka
Omdlenie	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,81)*	Wysoka

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii oraz zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych jest niska. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni terapii należały: zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz kaszel.

W związku z powyższym należy wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu ocenianych opcji terapeutycznych (UMEC vs TIO) podczas 12 tygodniowego okresu leczenia.

9.6.1.2. 24 tygodnie leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych opcji interwencyjnych (UMEC vs TIO), w niemieckiej subpopulacji pacjentów uczestniczącej w badaniu NCT02207829/ID201316 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 188.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg (NCT02207829/ID201316)

Punkt końcowy	UMEC 62,5 µg	TIO 18 µg	OR (95% CI) [^]	GRADE
	[N = 56]	[N = 58]		
	n (%)	n (%)		
Utrata pacjentów z badania				
Z powodu zdarzeń niepożądanych	1 (2)	1 (2)	1,04 (0,06; 16,98)	Wysoka
Z powodu braku skuteczności terapii	1 (2)	1 (2)	1,04 (0,06; 16,98)	Wysoka
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Ogółem	30 (54)	27 (47)	1,32 (0,79; 2,95)	Wysoka
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3% pacjentów				
Zapalenie nosogardzieli	9 (16)	8 (14)	1,20 (0,37; 3,89)	Wysoka
Ból głowy	5 (9)	3 (5)	1,80 (0,33; 12,10)	Wysoka
Kaszel	3 (5)	2 (3)	1,58 (0,17; 19,60)	Wysoka
Zapalenie oskrzeli	3 (5)	0 (0)	7,94 (0,81; 77,96)*	Wysoka
Grypa	2 (4)	3 (5)	0,68 (0,05; 6,20)	Wysoka
Ból pleców	2 (4)	2 (3)	1,04 (0,07; 14,77)	Wysoka
Ból gardła	2 (4)	2 (3)	1,04 (0,07; 14,77)	Wysoka
Ból zęba	2 (4)	2 (3)	1,04 (0,07; 14,77)	Wysoka
POChP	2 (4)	1 (2)	2,11 (0,11; 126,70)	Wysoka
Nadciśnienie	2 (4)	1 (2)	2,11 (0,11; 126,70)	Wysoka
Ból kręgosłupa	2 (4)	0 (0)	7,80 (0,48; 126,28)*	Wysoka
Infekcje układu oddechowego	1 (2)	2 (3)	0,51 (0,008; 10,10)	Wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 (2)	2 (3)	0,51 (0,008; 10,10)	Wysoka
Suchość w ustach	0 (0)	3 (5)	0,14 (0,01; 1,33)*	Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Niezwiązane ze zgonem (<i>non fatal</i>)	4 (7)	1 (2)	4,38 (0,47; 40,50)	Wysoka
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane				
POChP	1 (2)	1 (2)	1,04 (0,06; 16,78)*	Wysoka
Infekcyjne zaostrzenie POChP	1 (2)	0 (0)	7,66 (0,15; 386,16)*	Wysoka
Zapalenie płuc	1 (2)	0 (0)	7,66 (0,15; 386,16)*	Wysoka
Przedawkowanie leku	1 (2)	0 (0)	7,66 (0,15; 386,16)*	Wysoka
Rak oskrzeli	1 (2)	0 (0)	7,66 (0,15; 386,16)*	Wysoka

[^] Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (UMEC vs TIO) nie odnotowano istotnych

statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej zdarzeń niepożądanych.

W związku z powyższym należy wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu ocenianych opcji terapeutycznych (UMEC vs TIO) podczas 24 tygodniowego okresu leczenia.

9.6.2. Wyniki badań nieopublikowanych UMEC 62,5 µg vs GLY

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* odnaleziono jedno zakończone, nieopublikowane badanie kliniczne *NCT 02236611*, w którym bezpośrednio porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg z bromkiem glikopironium w dawce 50µg u dorosłych pacjentów z POChP.

Streszczenie wyników pochodzących z niniejszej próby klinicznej zostało udostępnione w bazie badań klinicznych *GSK Clinical Study Register (ID 201315)*. W związku z powyższym autorzy przeglądu postanowili przedstawić wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii (UMEC vs GLY) podczas 12 tygodni leczenia.

Tabela 189.
Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (NCT02236611/201315)

Badanie	NCT0 02236611/201315 (IIA)
Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, bez zaślepienia, prowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 1:1</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> w badaniu zastosowano 7-14 dniowy okres <i>run in</i>, następnie terapię UMEC vs GLY trwająca 12 tygodni, po której nastąpił 7 dniowy okres obserwacji.</p> <p><u>Podtyp badania:</u> II A</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> nie oceniono ze względu na brak wystarczających danych (badanie nieopublikowane)</p> <p><u>Testowana hipoteza:</u> <i>non inferior</i> dla porównania UMEC vs GLY w zakresie wartości parametru FEV₁ <i>trough</i>, ocenianego w 85 dniu leczenia.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>GlaxoSmithKline</i></p>
Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥40 lat; • Aktualni lub byli palacze z historią palenia zdefiniowaną jako ≥10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterolu/salbutamolu) <0,7 i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (albuterolu/salbutamolu) ≥30% i ≤70% wartości należnej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	<p>Pacjenci leczeni UMEC w dawce 62,5 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=517; • średni wiek w latach: 64,1 (±8,35); • liczba kobiet: 161 (31%); • rasa: biała: - n= 513(>99%) <p>Pacjenci stosujący TIO w dawce 18 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 520; • średni wiek w latach: 64,0 (±8,26); • liczba kobiet: 168 (32%); • rasa: biała: - n= 517 (>99%) <p>Porównywane grupy pacjentów są zbliżone do siebie pod względem wszystkich ocenianych cech demograficznych.</p>
Charakterystyka interwencji	<p>Randomizacja pacjentów w stosunku 1:1. do jednej z dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umeklidynium stosowany w dawce 62,5 µg → dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana, raz na dobę, za pomocą inhalatora DPI Ellipta; • Bromek glikopironium w dawce 50µg → dawka odmierzona, co odpowiada 44 µg glikopironium – dawka dostarczana, raz na dobę, za pomocą inhalatora Breezhaler.

9.6.2.1. 12 tygodniowy okres leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych opcji interwencyjnych (UMEC vs GLY) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 190.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs GLY 50 µg (NCT 02236611/ID201315)

Punkt końcowy	UMEC 62,5 µg [N = 517]	GLY 50 µg [N = 520]	OR (95% CI) ^	GRADE
	n (%)	n (%)		
Utrata pacjentów z badania				
Z powodu zdarzeń niepożądanych	10 (2)	16 (3)	0,62 (0,28; 1,38)	Wysoka
Z powodu braku skuteczności	4 (<1)	7 (1)	0,58 (0,18; 1,90)*	Wysoka
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Ogółem	193 (37)	188 (36)	1,05 (0,81; 1,37)	Wysoka
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3% pacjentów				
Ból głowy	42 (8)	51 (10)	0,81 (0,52; 1,27)	Wysoka
Zapalenie nosogardzieli	42 (8)	39 (8)	1,09 (0,67; 1,77)	Wysoka
Kaszel	11 (2)	12 (2)	0,92 (0,36; 2,30)	Wysoka
Ból pleców	10 (2)	12 (2)	0,83 (0,32; 2,13)	Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane ze zgonem (non-fatal)				
Ogółem	15 (3)	13 (3)	1,17 (0,51; 2,69)	Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do śmierci (fatal)				
Nagła śmierć sercowa	0 (0)	0 (0)	-	Wysoka
Nagła śmierć	0 (0)	0 (0)	-	Wysoka
Ostry zespół wieńcowy	0 (0)	0 (0)	-	Wysoka
Rak krtani	0 (0)	0 (0)	-	Wysoka
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane				
POChP	7 (1)	5 (1)	1,41 (0,45; 4,39)*	Wysoka
Duszność	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Migotanie przedsionków	1 (<1)	1 (<1)	1,01 (0,06; 16,10)*	Wysoka
Niewydolność serca	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Zawał mięśnia sercowego	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka
Ból brzucha	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Owrzodzenie jamy ustnej	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka
Krwawienie z odbytnicy	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Zapalenie płuc	2 (<1)	0 (0)	7,45 (0,47; 119,21)*	Wysoka

Punkt końcowy	UMEC 62,5 µg [N = 517]	GLY 50 µg [N = 520]	OR (95% CI) ^	GRADE
	n (%)	n (%)		
Infekcje dróg moczowych	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Złamanie kostki	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka
Złamanie szyjki kości udowej	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Udar mózgu	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka
Udar niedokrwienny	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka
Kamica żółciowa	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Hiponatremia	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Deformacja stóp	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,86)*	Wysoka
Nowotwór złośliwy	1 (<1)	0 (0)	7,43 (0,15; 374,56)*	Wysoka

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej (GLY) częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również z powodu braku skuteczności podczas 12 tygodni leczenia.

Zarówno wśród pacjentów leczonych UMEC, jak również GLY nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do śmierci.

Porównywane opcje terapeutyczne (UMEC vs GLY) są do siebie zbliżone pod względem zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych ze zgonem, jak również poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia należały: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel oraz ból pleców.

9.6.3. Bezpieczeństwo UMEC 62,5 µg vs PL podczas 12 tyg. leczenia

W procesie wyszukiwania odnaleziono publikację *Maltais 2014* zestawiającą wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych (Study 418 = *Maltais 2014A* oraz Study 417 = *Maltais 2014B*) oraz badanie *Trivedi 2014*, porównujących efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce 62,5 µg (dawka odmierzona, co odpowiada 55 µg umeklidynium – dawka dostarczana) z placebo, raz na dobę, w próbie dorosłych pacjentów z POChP, w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego.

Powyższe badania nie zostały włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na krótki okres obserwacji, wynoszący 12 tygodni. Autorzy raportu w/w badania włączyli do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.

Charakterystykę badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 191.

Charakterystyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji

Badanie	Charakterystyka badania	Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	Charakterystyka interwencji
<p>Maitais 2014A (IIA)</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, <i>double-blind</i>, <i>cross-over</i>, przeprowadzone metodą niekompletnych bloków Podtyp badania: II A Opis randomizacji: komputerowa (RandAll wersja 2.5) Testowana hipoteza: <i>Superiority</i> (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs PL > UMEC/VI (62,5/25) vs PL) Utrata pacjentów z badania: 5% w grupie UMEC i 23% w grupie PL Ocena w skali Jadad: 5 Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z kliniczną diagnozą POChP w stopniu od zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 35\%$ i $\leq 70\%$ wartości należnej); • Pacjenci z oceną duszności ≥ 2 w skali mMRC podczas pierwszej wizyty; • Pacjenci ze spoczynkowym FRC $\geq 120\%$ wartości należnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego; • Pacjenci z astmą; • Pacjenci z innymi chorobami oraz nieprawidłowościami, w wywiadzie lub obecnie (m.in. zaburzenia kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, wątrobowe, immunologiczne, endokrynne, hematologiczne, które nie są wystarczająco kontrolowane, remisja nowotworu w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania). 	<p>Charakterystyka wyjściowa została przedstawiona dla populacji ogółem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=307 pacjentów (populacja ogółem) • Wiek [lata], średnia (SD): 62,6 (7,9); • Kobiety, n (%): 139 (45,3); • Pacjenci palący podczas skriningu, n (%): 186 (60,6); • Historia palenia, paczko-lat, średnia (SD): 47,4 (24,7); • FEV₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD): 51,3 (10,0); • FEV₁/FVC po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD): 47,9 (10,2); • Stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): stopień I: 1 (<1%), stopień II: 158 (51,9%), stopień III: 148 (47,0), stopień IV: 1 (<1%). 	<p>Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 7:2:2:3:6:6, do otrzymywania 2 z 6 terapii w sekwencji: PL, UMEC 62,5 µg, UMEC 125 µg, VI 25 µg, UMEC/VI 62,5/25 µg, UMEC/VI 125/25 µg. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniona została grupa pacjentów otrzymujących UMEC 62,5 µg oraz grupa z PL.</p> <p>UMEC 62,5 µg: 40 pacjentów (umeklidynium w dawce 125 µg → dawka odmierzona, co odpowiada 113 µg umeklidynium – dawka dostarczana, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta)</p> <p>PL: 151 pacjentów, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta</p> <p>Czas trwania badania: 2x12 tygodni</p> <p>Stosowanie salbutamolu było dozwolone (terapia ratunkowa) podczas fazy <i>run-in</i>, fazy <i>wash-out</i> oraz podczas okresu leczenia. Podczas trwania badania dozwolone było przyjmowanie stałych dawek wziewnych kortykosteroidów.</p>

<p>Maltais 2014B (IIA)</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, <i>double-blind</i>, <i>cross-over</i>, przeprowadzone metodą niekompletnych bloków</p> <p>Podtyp badania: II A</p> <p>Opis randomizacji: komputerowa (RandAll wersja 2.5)</p> <p>Testowana hipoteza: <i>Superiority</i> (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs PL > UMEC/VI (62,5/25) vs PL)</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 19% w grupie UMEC i 12% w grupie PL</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z kliniczną diagnozą POChP w stopniu od zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 35\%$ i $\leq 70\%$ wartości należnej); • Pacjenci z oceną duszności ≥ 2 w skali mMRC podczas pierwszej wizyty; • Pacjenci ze spoczynkowym FRC $\geq 120\%$ wartości należnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego; • Pacjenci z astmą; • Pacjenci z innymi chorobami oraz nieprawidłowościami, w wywiadzie lub obecne(m.in. zaburzenia kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, wątrobowe, immunologiczne endokryne, hematologiczne, które nie są wystarczająco kontrolowane, remisja nowotworu w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania). 	<p>Charakterystyka wyjściowa została przedstawiona dla populacji ogółem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=348 pacjentów (populacja ogółem) • Wiek [lata], średnia (SD): 61,6 (8,3) • Kobiety, n (%): 153 (43,9); • Pacjenci palący podczas skrinningu, n (%): 220 (63,2); • Historia palenia, paczko-lat, średnia (SD): 48,7 (25,3); • FEV₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD): 51,3 (9,7); • FEV₁/FEV po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD): 49,3 (10,2); • stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): stopień I: 0, stopień II: 185 (53,2%), stopień III: 163 (46,8%), stopień IV: 0. 	<p>Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 7:2:2:3:6:6, do otrzymywania 2 z 6 terapii w sekwencji: PL, UMEC 62,5 µg, UMEC 125 µg, VI 25 µg, UMEC/VI 62,5/25 µg, UMEC/VI 125/25 µg. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniona została grupa pacjentów otrzymujących UMEC 62,5 µg oraz grupa z PL.</p> <p>UMEC 62,5 µg: 49 pacjentów, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta</p> <p>PL: 170 pacjentów, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta</p> <p>Czas trwania badania: 2x12 tygodni</p> <p>Stosowanie salbutamolu było dozwolone (terapia ratunkowa) podczas fazy <i>run-in</i>, fazy <i>wash-out</i> oraz podczas okresu leczenia. Podczas trwania badania dozwolone było przyjmowanie stałych dawek wziewnych kortykosteroidów.</p>
<p>Trivedi 2014 (IIA)</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, <i>double-blind</i>, wielośrodkowe, prowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo.</p> <p>Podtyp badania: II A</p> <p>Opis randomizacji: komputerowa (RandAll) w stosunku 1:1:1</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 18 osób w grupie UMEC i 7 w grupie PL</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; • Palacze lub byli palacze (bez palenia ≥ 6 miesięcy), z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z kliniczną diagnozą POChP; • Pacjenci z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela <0,70 i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\leq 70\%$ wartości należnej; • Pacjenci z oceną duszności ≥ 2 w skali mMRC podczas pierwszej wizyty. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>N = 206 pacjentów (populacja ogółem)</p> <p>UMEC 62,5 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 69; • Średni wiek: 62,3 (9,50) lat; • Kobiety, n (%): 25 (36%); • Obecni palacze, n (%): 37 (54); • Historia palenia, paczko-lat, średnia (SD): 45,2 (21,2); • FEV₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD): 44,5 (13,99); 	<p>Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: UMEC 62,5 µg, UMEC 125 µg oraz PL.</p> <p>UMEC 62,5 µg oraz PL podawane, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta</p> <p>W czasie trwania badania dopuszczone było przyjmowanie salbutamolu (w razie potrzeby – lek ratunkowy). Stosowanie salbutamolu powinno zostać wstrzymane na 4 h przed wizytą.</p>

<p>Ocena w skali Jadad: 5 Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą lub innymi klinicznie istotnymi zaburzeniami układu oddechowego (inne niż POChP); • Pacjenci z niestabilnymi, klinicznie znaczącymi chorobami; • Pacjenci hospitalizowani z powodu POChP lub zapalenia płuc w ciągu 12 tygodni przed skринningiem. 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FEV po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD): 47,971 (11,45); • stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): stopień I: 0, stopień II: 25 (36%), stopień III: 30 (43%), stopień IV: 14 (20%). <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 68; • Średni wiek: 62,5 (8,72) lat; • Kobiety, n (%): 26 (38%); • Obecni palacze, n (%): 36 (53); • Historia palenia, paczko-lat, średnia (SD): 52,3 (30,2); • FEV₁ po zastosowaniu salbutamolu, średni % wartości należnej (SD): 47,0 (13,05); • FEV₁/FEV po zastosowaniu salbutamolu, średnia (SD): 46,021 (10,66); • stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): stopień I: 0, stopień II: 33 (49%), stopień III: 26 (38%), stopień IV: 9 (13%). 	<p>Czas trwania badania: 12 tygodni</p>
--	---	--	---

Autorzy badań *Maltais 2014A*, *Maltais 2014B* oraz *Trivedi 2014* analizowali m.in. bezpieczeństwo UMEC w dawce 62,5 µg vs PL z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$ w jednej z analizowanych grup.

Ocena bezpieczeństwa w analizowanych badaniach została przedstawiona z uwzględnieniem wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

9.6.3.1. Zgony

Autorzy badań znajdujących się w publikacji *Maltais 2014* (*Maltais 2014A* oraz *Maltais 2014B*) nie odnotowali żadnego przypadku zgonu w grupie pacjentów otrzymujących UMEC w dawce 62,5 µg oraz w grupie pacjentów otrzymujących PL.

W badaniu *Trivedi 2014* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

9.6.3.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 192.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (*Maltais 2014A*, *Maltais 2014B*, *Trivedi 2014*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
<i>Maltais 2014A</i> (IIA) [^]	UMEC 62,5 µg	40	1 (3)	0,78 (0,28; 2,24)**	Wysoka
	PL	151	8 (5)		
<i>Maltais 2014B</i> (IIA) [^]	UMEC 62,5 µg	49	2 (4)		
	PL	170	9 (5)		
<i>Trivedi 2014</i> (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	1 (1)		
	PL	68	0 (0)		
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,784473 (95% CI = 0,275172 to 2,236405) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,454145 P = 0,6497				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,444439 (df = 2) P = 0,4857				

[^]W badaniach *Maltais 2014A* oraz *Maltais 2014B* wyniki przedstawiono dla pierwszego, 12-tygodniowego okresu leczenia, *Obliczono na podstawie dostępnych danych, ** Obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych bromkiem umelidyniowym odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

9.6.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniach: *Maltais 2014A*, *Maltais 2014B* oraz *Trivedi 2014* analizowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 193.

Liczy, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem: UMEC 62,5 µg vs PL (*Maltais 2014A*, *Maltais 2014B*, *Trivedi 2014*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Zdarzenia niepożądane ogółem					
<i>Maltais 2014A (IIA)*</i>	UMEC 62,5 µg	40	12 (30)	0,71 (0,46; 1,10)	Wysoka
	PL	151	59 (39)		
<i>Maltais 2014B (IIA)*</i>	UMEC 62,5 µg	49	6 (12)		
	PL	170	46 (27)		
<i>Trivedi 2014 (IIA)</i>	UMEC 62,5 µg	69	27* (39)		
	PL	68	24* (35)		
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,71 (95% CI = 0,46 to 1,10), P = 0,125				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q, P = 0,142				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem					
<i>Maltais 2014A (IIA)</i>	UMEC 62,5 µg	40	1 (3)	0,55 (0,15; 1,98)**	Wysoka
	PL	151	4 (3)		
<i>Maltais 2014B (IIA)</i>	UMEC 62,5 µg	49	0 (0)		
	PL	170	6 (4)		
<i>Trivedi 2014 (IIA)</i>	UMEC 62,5 µg	69	1^^ (1,45)		
	PL	68	1^^ (1,47)		
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,548352 (95% CI = 0,151637 to 1,982951) Z (test of odds ratio differs from 1) = -0,916135 P = 0,3596				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,933553 (df = 2) P = 0,627				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^^W badaniu *Trivedi 2014* ciężkim zdarzeniem niepożądanym w grupie UMEC 62,5 µg był nowotwór płuc, w grupie PL: poza sercowy ból w klatce piersiowej (żadne z nich nie miało związku z zastosowanym leczeniem), ** Obliczono metodą Peto

W porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ocenianych podczas 12 tygodni terapii. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych umeklidyniowym bromkiem odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni terapii. Obliczony iloraz szans nie jest znamieny statystycznie.

9.6.3.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy trzech eksperymentów (*Maltais 2014A*, *Maltais 2014B*, *Trivedi 2014*) analizowali liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 3\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 194.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (*Maltais 2014A*, *Maltais 2014B*, *Trivedi 2014*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Zapalenie nosogardzieli					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	4 (10)	1,01 (0,49; 2,09)	Wysoka
	PL	151	10 (7)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	1 (2)		
	PL	170	10 (6)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	8 (12)		
	PL	68	7 (10)		
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,01 (95% CI = 0,49 to 2,09) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,03 P = 0,8688				
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,76 (df = 2) P = 0,4147 Cochran Q = 1,65 (df = 2) P = 0,4393				
Ból głowy					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	1 (3)	0,52 (0,22; 1,22)**	Wysoka
	PL	151	8 (5)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	0 (0)		
	PL	170	7 (4)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	5 (7)		
	PL	68	7 (10)		
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,521428 (95% CI = 0,223752 to 1,215128) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,508566 P = 0,1314				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,742627 (df = 2) P = 0,6898				
Kaszel					

Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	0 (0)	0,22 (0,02; 2,12)**	Wysoka
	PL	151	3 (2)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	0 (0)		
	PL	68	1 (1)		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,22 (95% CI = 0,02 to 2,12) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,31 P = 0,1887			
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,089845 (df = 1) P = 0,7644			
Ból pleców					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	0 (0)	0,35 (0,07; 1,68)^	Wysoka
	PL	151	5 (3)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	2 (3)		
	PL	68	4 (6)		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,345787 (95% CI = 0,071339 to 1,676058) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,020527 P = 0,3124			
Ocena heterogeniczności		Breslow-Day = 0,607814 (df = 1) P = 0,4356 Cochran Q = 0,3198 (df = 1) P = 0,5717			
Zapalenie zatok					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	0 (0)	0,20 (0,009; 4,38)^	Wysoka
	PL	151	3 (2)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	0 (0)		
	PL	170	3 (2)		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,203157 (95% CI = 0,00942 to 4,381525) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,47803 P = 0,4893			
Ocena heterogeniczności		Breslow-Day = 0,343461 (df = 1) P = 0,5578 Cochran Q = 0,000015 (df = 1) P = 0,9969			
Infekcja górnych dróg oddechowych					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	0 (0)	3,27 (0,29; 36,33)**	Wysoka
	PL	151	1 (<1)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	2 (3)		
	PL	68	0 (0)		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 3,27 (95% CI = 0,29 to 36,33) Z (test of odds ratio differs from 1) = 0,96 P = 0,3357			
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,32 (df = 1) P = 0,25			

**Obliczono metodą Peto

^ Obliczono metodą M-H z korektą

Obliczone dla wszystkich analizowanych powyżej zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

W oparciu o powyższe dane, należy wnioskować, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia należały: zapalenie nosogardzieli oraz ból głowy. Bezpieczeństwo UMEC 125 µg vs PL podczas 52 tyg. leczenia

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne z długim okresem obserwacji, wynoszącym 52-tyg.: *Donohue 2014* [7], w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania umeklidyniowego bromku w dawce wyższej niż zarejestrowana, wynoszącej 125 µg (dawka odmierzona, co odpowiada 113 µg umeklidynium – dawka dostarczana) z placebo, raz na dobę, w próbie dorosłych pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego.

Celem badania była porównawcza ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności UMEC 125 µg vs PL, w 52-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu analizowano również grupę pacjentów otrzymujących UMEC/VI w dawce 125/25 µg, jednak grupa ta nie stanowi przedmiotu poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż jest to badanie, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych w zakresie: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Badanie *Donohue 2014* nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na wysokość dawki UMEC wynoszącą 125 µg (inna niż zarejestrowana do stosowania). Autorzy raportu włączyli w/w badanie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych w długim okresie czasu.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Donohue z 2014 roku [7]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące protokołu badania i wyników w bazie *GSK Clinical Study Register* [8] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [9].

W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności danych pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

Charakterystykę badania *Donohue 2014* włączonego do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 195.
Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (Donohue 2014)

Badanie	Donohue 2014 (IIA)
Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	Badanie RCT, <i>double-blind</i> , wielośrodkowe, prowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo. Podtyp badania: II A Opis randomizacji: komputerowa (RandALL wersja 2.5); Utrata pacjentów z badania: 94 pacjentów w grupie UMEC i 43 pacjentów w grupie PL Ocena w skali Jadad: 5 Źródło finansowania: GlaxoSmithKline
Kryteria włączenia i wykluczenia (najważniejsze)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, ze stabilną POChP, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu; • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $< 0,7$ i z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) $\geq 35\%$ i $\leq 80\%$ wartości należnej. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą lub innymi zaburzeniami układu oddechowego (włączając nadciśnienie płucne i śródmiąższowe choroby płuc); • Pacjenci z istotnymi klinicznie niekontrolowanymi chorobami (sercowo-naczyniowe, neurologiczne, psychiatryczne, choroby nerek, wątroby, immunologiczne, endokrynologiczne, hematologiczne); • Pacjenci hospitalizowani z powodu POChP lub zapalenia płuc w ciągu 12 tygodni przed pierwszą wizytą; • Pacjenci z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne oraz leki β-adrenergiczne.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	Pacjenci leczenia UMEC w dawce 125 µg, <ul style="list-style-type: none"> • N=227, • średni wiek: 61,7 ($\pm 9,10$) lat; • kobiety, n (%): 82 (36%); • BMI, średnia: 28,05 ($\pm 5,881$) kg/m², • stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): II z FEV₁ ≥ 50-$< 80\%$ wartości należnej: 129 (57%), III z FEV₁ ≥ 30-$< 50\%$ wartości należnej: 96 (43%); Pacjenci stosujący PL: <ul style="list-style-type: none"> • N= 109; • średni wiek: 60,1 ($\pm 8,28$) lat; • kobiety, n (%): 36 (33%); • BMI, średnia: 27,65 (5,885) kg/m²; • stopień ciężkości POChP wg GOLD, n (%): I z FEV₁ $\geq 80\%$ wartości należnej: 1 ($< 1\%$), II z FEV₁ ≥ 50-$< 80\%$ wartości należnej: 71 (65%), III z FEV₁ ≥ 30-$< 50\%$ wartości należnej: 37 (34%)
Charakterystyka interwencji	Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1 do jednej z trzech grup: UMEC/VI (nie stanowi przedmiotu analizy), UMEC (N=227) oraz PL (N=109) <ul style="list-style-type: none"> • UMEC: 227 pacjentów (umeklidynium w dawce 125 µg → dawka odmierzona, co odpowiada 113 µg umeklidynium – dawka dostarczana, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta); • PL: 109 pacjentów, raz dziennie, za pomocą inhalatora DPI Ellipta; • Stosowanie salbutamolu i/lub ipratropium było dozwolone (terapia ratunkowa) podczas fazy run-in oraz podczas okresu leczenia.

Autorzy badania *Donohue 2014* analizowali bezpieczeństwo UMEC w dawce 125 µg vs PL z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia), zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 4\%$ pacjentów, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 196.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 125µg vs PL (Donohue 2014)

Punkt końcowy	UMEC 125 µg [N = 227]	PL [N =109]	OR (95% CI)*	GRADE
	n (%)	n (%)		
Utrata pacjentów z badania				
Ogółem	93 (41)*	43 (39)*	1,07 (0,65; 1,75)	Wysoka
Z powodu zdarzeń niepożądanych	21 (9)*	13 (12)*	0,75 (0,34; 1,71)	Wysoka
Z powodu braku skuteczności**	3 (1)*	9 (8)*	0,15 (0,04; 0,56)&	Wysoka
Zgony				
Ogółem^	4 (2)	1 (<1)	1,94 (0,19; 96,27)	Wysoka
Zdarzenia niepożądane ogółem podczas leczenia (on treatment)				
W trakcie leczenia	132 (58)*	57 (52)*	1,27 (0,78; 2,06)	Wysoka
Związane z leczeniem	28 (12)*	14 (13)*	0,95 (0,46; 2,06)	Wysoka
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem podczas leczenia (on treatment)				
W trakcie leczenia	17 (7)*	7 (6)*	1,18 (0,45; 3,47)	Wysoka
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥4% pacjentów				
Ból głowy	25 (11)*	9 (8)*	1,38 (0,59; 3,48)	Wysoka
Zapalenia nosogardzieli	20 (9)*	5 (5)*	2,01 (0,7; 7,04)	Wysoka
Dodatkowe skurcze komorowe	12 (5)*	5 (5)*	1,16 (0,37; 4,32)	Wysoka
Skurcze dodatkowe (ekstrasystolia)	10 (4)*	4 (4)*	1,21 (0,34; 5,41)	Wysoka
Ból pleców	9 (4)*	3 (3)*	1,46 (0,35; 8,54)	Wysoka
Nadciśnienie tętnicze	4 (2)*	5 (5)*	0,37 (0,07; 1,78)	Wysoka
Zapalenie zatok	6 (3)*	3 (3)*	0,96 (0,2; 6,04)	Wysoka
Grypa	5 (2)*	5 (5)*	0,47 (0,11; 2,09)	Wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (4)*	3 (3)*	1,29 (0,3; 7,7)	Wysoka
Częstoskurcz komorowy	3 (1)*	4 (4)*	0,35 (0,05; 2,13)	Wysoka
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥1% pacjentów				
POChP	4 (2)*	3 (3)*	0,63 (0,11; 4,41)	Wysoka
Zapalenie płuc	3 (1)*	0	5,51 (0,43;70,15;)^^^	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^Przyczyną zgonu w grupie UMEC były zdarzenia niepożądane określone jako niezwiązane z leczeniem takie jak przerzuty nowotworu do kręgosłupa, przerzuty do wątroby, zapalenie płuc oraz niewydolność serca, natomiast w grupie PL: niewydolność wieńcowa, **Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials* [7], ^^Obliczono metodą MH z korektą, & Parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 8;40)

Wśród pacjentów leczonych bromkiem umelidynowym odnotowano niższą niż w grupie placebo częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z powodu braku skuteczności zastosowanej interwencji. Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności zastosowanej terapii jest istotny statystycznie na

korzyść pacjentów leczonych UMEC.

Częstość występowania zgonów podczas 52-tyg. okresu leczenia była niska oraz zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych (UMEC: 2%, PL: <1%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących UMEC a grupą przyjmującą PL w zakresie wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Po 52-tygodniowym leczeniu ocenianą interwencją (UMEC) lub technologią alternatywną (placebo) najczęściej obserwowano wystąpienie bólu głowy. Częstość wystąpienia ww. zdarzenia niepożądanego była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (11% vs 8%). Natomiast w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano POChP oraz zapalenie płuc.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 4\%$ pacjentów oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 1\%$ pacjentów obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

W badaniu *Donohue 2014* nie odnotowano istotnych klinicznie zmian względem wartości wyjściowych w wynikach badań laboratoryjnych, uwzględniając poziom glukozy, zarówno w grupie leczonej UMEC, jak i w grupie otrzymującej PL. Nie odnotowano ponadto wpływu leczenia na ocenę parametrów życiowych (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstość akcji serca).

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż zastosowanie umeklidyniowego bromku w dawce wyższej niż zarejestrowana tj. 125 µg posiada korzystny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych podczas długiego, 52 tygodniowego okresu leczenia jest niska oraz porównywalna do braku leczenia (placebo).

9.6.4. Ocena toksyczności dawki UMEC 62,5 µg vs 125µg

Autorzy przeglądu porównali bezpieczeństwo stosowania dwóch dawek umeklidyniowego bromku tj. dawki zarejestrowanej wynoszącej 62,5µg w porównaniu z wyższą dawką wynoszącą 125µg, stosowanych raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP.

Ocenę toksyczności dawki przeprowadzono w oparciu o wyniki badań: *Maltais 2014A*, *Maltais 2014B* oraz *Trivedi 2014*, których szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 9.6.3.

W ocenie toksyczności dawki uwzględniono wybrane, kluczowe punkty końcowego, pozwalające wnioskować o bezpieczeństwie dawki leku takie jak: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane ogółem. Okres leczenia w ocenianych próbach klinicznych wynosił 12 tygodni.

Tabela 197.

Liczy, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (Maltais 2014A, Maltais 2014B, Trivedi 2014)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	1 (3)	0,70 (0,18; 2,62)	Wysoka
	UMEC 125 µg	41	1 (2)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	2 (4)		
	UMEC 125 µg	50	2 (4)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	1 (1,45)*		
	UMEC 125 µg	69	3 (4,75)*		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,694431 (95% CI = 0,184175 to 2,618348) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,290003 (df = 1) P = 0,5902			
Ocena heterogeniczności		Breslow-Day = 0,667921 (df = 2) P = 0,7161 Cochran Q = 0,648315 (df = 2) P = 0,7231			
Zdarzenia niepożądane podczas leczenia ogółem					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	12 (30)	0,43 (0,22; 0,83)	Średnia&
	UMEC 125 µg	41	22 (54)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	6 (12)		
	UMEC 125 µg	50	14 (28)		
Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	27 *(39)		
	UMEC 125 µg	69	28* (41)		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,428488 (95% CI = 0,220053 to 0,83435) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 6,213121 (df = 1) P = 0,0127			
Ocena heterogeniczności		Breslow-Day = 7,552826 (df = 3) P = 0,0562 Cochran Q = 7,468182 (df = 3) P = 0,0584 Moment-based estimate of between studies variance = 0,273616			
Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas leczenia ogółem					
Maltais 2014A (IIA)	UMEC 62,5 µg	40	1 (3)	0,37 (0,09; 1,49)^	Wysoka
	UMEC 125 µg	41	1 (2)		
Maltais 2014B (IIA)	UMEC 62,5 µg	49	0 (0)		
	UMEC 125 µg	50	3 (6)		

Trivedi 2014 (IIA)	UMEC 62,5 µg	69	1 (1,45)*		
	UMEC 125 µg	69	2 (2,9)*		
Wynik metaanalizy		Pooled odds ratio = 0,366916 (95% CI = 0,09072 to 1,483993) Z (test of odds ratio differs from 1) = -1,406298 P = 0,1596			
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,362156 (df = 2) P = 0,5061			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

& Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności.

Wśród pacjentów leczonych niższą dawką umeklidyniowego bromku obserwowano niższą niż w przypadku wyższej dawki UMEC, wynoszącej 125 µg częstość utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych UMEC w dawce 62,5 µg.

W związku z powyższym należy wnioskować, iż umeklidyniowy bromek stosowany w dawce 62,5µg jest lekiem bezpiecznym w leczeniu POChP u dorosłych pacjentów.

10. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UMEC STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z FLU+SAL

Celem niniejszego porównania jest wykazanie dodatkowej efektywności klinicznej umeklidynium w dawce 62,5 µg (UMEC) w terapii skojarzonej z flutikazonem i salmeterolem (FLU+SAL), w porównaniu z placebo stosowanym włącznie z flutikazonem i salmeterolem (PL+FLU+SAL) w populacji dorosłych pacjentów z POChP.

W związku z powyższym do analizy włączono 2 zakończone, nieopublikowane badania kliniczne (NCT 01772134, NCT 01772147), których wyniki zostały udostępnione w bazie *clinicaltrials.gov*. oraz *www.gsk-clinicalstudyregister.com*.

Oba badania są wieloośrodkowymi randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania poddano 4 tygodniowemu okresowi *run in*. Po tym okresie zastosowano 12 tygodniowe leczenie, po którym nastąpił 7-dniowy okres obserwacji.

Badania (NCT 01772134, NCT 01772147) otrzymały 3 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali JADAD, co oznacza, iż badania cechuje średnia wiarygodność. W protokołach (dostępnych na stronach *www.clinicaltrials.gov*, *www.gsk-clinicalstudyregister.com*) nie uwzględniono informacji dotyczących metody randomizacji oraz sposobu zaślepienia próby.

W obu próbach klinicznych w ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT. W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana w przypadku punktów końcowych oceniających utratę pacjentów z badania ogółem, utratę pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia. Ocenę bezpieczeństwa w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (analiza ITT nie zachowana).

Po przeanalizowaniu obu badań pod względem charakterystyki populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz okresu leczenia, autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy uzyskanych wyników.

Należy podkreślić, iż niniejsze próby kliniczne nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na komparator oraz status publikacji, w związku z powyższym zostały omówione w niniejszej części przeglądu.

10.1. Charakterystyka pacjentów

Główne kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (NCT01772134, NCT01772147) przedstawiono poniżej.

Tabela 198.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NCT01772134, NCT01772147)

NCT01772134 (II A)	
Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych</p> <p><u>Podtyp badania:</u> II A</p> <p><u>Randomizacja:</u> brak opisu</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> nie oceniono ze względu na brak wystarczających danych (<i>badanie nieopublikowane</i>)</p> <p><u>Testowana hipoteza:</u> brak danych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż.; • Mężczyźni oraz kobiety; • Rozpoznanie POChP; • Aktualni lub byli palacze*; • Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; • Wskaźnik FEV₁ na poziomie $\leq 70\%$ wartości przewidywanej przed lub po albuterolu/salbutamolu; • Wskaźnik FEV₁/FVC przed i po zastosowaniu albuterolu/salbutomolu $< 70\%$; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Astma; • Inne choroby układu oddechowego: niedobór alfa₁ antytrypsyny, inne aktywne infekcje płuc, nowotwór płuc; • Inne choroby współistniejące: kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, immunologiczne, hormonalne, zaburzenia czynności nerek oraz wątroby; • Alergia lub nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę (lub substancje o podobnym profilu); • Hospitalizacja z powodu POChP lub astmy w ciągu ostatnich 12 tygodni; • Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • Istotne nieprawidłowości w obrazie EKG; • Nadużywanie leków lub alkoholu.
NCT01772147 (II A)	
Charakterystyka badania/ocena w skali Jadad	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), prowadzone w schemacie grup równoległych</p> <p><u>Podtyp badania:</u> II A</p> <p><u>Randomizacja:</u> brak opisu</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> nie oceniono ze względu na brak wystarczających danych (<i>badanie nieopublikowane</i>)</p> <p><u>Testowana hipoteza:</u> brak danych</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż.; • Mężczyźni oraz kobiety;

	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie POChP; • Aktualni lub byli palacze*; • Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; • Wskaźnik FEV₁ na poziomie $\leq 70\%$ wartości przewidywanej przed lub po albuterolu/salbutamolu; • Wskaźnik FEV₁/FVC przed i po zastosowaniu albuterolu/salbutamolu $< 70\%$; • Pacjenci z liczbą punktów ≥ 2 wg zmodyfikowanej skali MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Astma; • Inne choroby układu oddechowego: niedobór alfa₁ antytrypsyny, inne aktywne infekcje płuc, nowotwór płuc; • Inne choroby współistniejące: kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, immunologiczne, hormonalne, zaburzenia czynności nerek oraz wątroby; • Alergia lub nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę (lub substancje o podobnym profilu); • Hospitalizacja z powodu POChP lub astmy w ciągu ostatnich 12 tygodni; • Resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • Istotne nieprawidłowości w obrazie EKG; • Nadużywanie leków lub alkoholu.

*Byłych palaczy zdefiniowano, jako osoby, które zaprzestały palenia tytoniu w ciągu ostatnich 6 miesięcy

Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 199.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań NCT 01772134, NCT 01772147

Parametr		NCT 01772134 (IIA)		NCT 01772147 (IIA)	
		UMEC+FLU+SAL	PL+FLU+SAL	UMEC+FLU+SAL	PL+FLU+SAL
Liczebność populacji, N		204	205	203	201
Średni wiek w latach, (SD)		62,7 (7,84)	63,4 (8,27)	64,5 (8,31)	65,7 (7,92)
Płeć n (%)	Kobiety	71 (34,8)*	73 (35,61)*	63 (31,03)*	78 (38,80)*
	Mężczyźni	133 (65,20)*	132 (64,39)*	140 (68,97)*	123 (61,20)*
Rasa n (%)	Afroamerykanie	5 (2,45)*	4 (1,95)*	5 (2,46)*	3 (1,49)*
	Japończycy/Azjaci	24 (11,76)*	20 (9,76)*	33 (16,26)*	37 (18,41)*
	Indianie	-	-	1 (0,49)*	0 (0)
	Biała	181 (88,73)*	175 (85,37)*	164 (80,79)*	161 (80,10)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Porównywalne opcje terapeutyczne są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

10.2. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w tabeli.

Tabela 200.
Charakterystyka interwencji (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie/Sposób podania	Okres leczenia
NCT 01772134 (II A)	UMEC+FLU+SAL	UMEC w dawce 62,5 µg, doustnie, raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (rano) FLU/SAL w dawce 250/50 µg, doustnie 2 razy na dobę (rano i wieczorem) za pomocą inhalatora DPI	12 tyg.
	PL+FLU+SAL	PL doustnie, raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (rano) FLU/SAL w dawce 250/50 µg, doustnie 2 razy na dobę (rano i wieczorem) za pomocą inhalatora DPI	
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	UMEC w dawce 62,5 µg, doustnie, raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (rano) FLU/SAL w dawce 250/50 µg, doustnie 2 razy na dobę (rano i wieczorem) za pomocą inhalatora DPI	12 tyg.
	PL+FLU+SAL	PL doustnie, raz na dobę za pomocą inhalatora DPI (rano) FLU/SAL w dawce 250/50 µg, doustnie 2 razy na dobę (rano i wieczorem) za pomocą inhalatora DPI	

10.3. Skuteczność kliniczna

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli.

Tabela 201.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (NCT 01772134, NCT 01772147)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Wartość FEV₁ trough	Głównym punktem końcowym jest parametr FEV ₁ , mierzony przy niskim stężeniu leku w organizmie w dwóch punktach czasowych: 23 godziny oraz 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki leku w 85 dniu terapii. Wyniki porównano z wartościami wyjściowymi uzyskanymi 30 i 5 minut przed zastosowaniem leczenia w pierwszym dniu terapii. Wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich zmian wartości parametru FEV ₁ po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	WMD (95% CI), Znamiennosc statystyczna (p)
Zmiana w liczbie dni bez terapii ratunkowej	Autorzy badań włączonych do analizy oceniali średnią procentową zmianę w liczbie dni, podczas których nie stosowano terapii ratunkowej (<i>rescue medication</i>).	WMD (95% CI), Znamiennosc statystyczna (p)
Stosowanie terapii ratunkowej	Różnica średnich zmian w zakresie redukcji liczby wziewów/inhalacji salbutamolem lub albuterolem podczas 12 tygodni terapii.	WMD (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)

10.3.1. Wartość FEV₁ trough

Szczegółowe informacje dotyczące różnicy średnich zmian w wartości parametru FEV₁ mierzonego najniższym stężeniu leku (*trough*) po zakończeniu 12 tygodni terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 202.

Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ trough podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

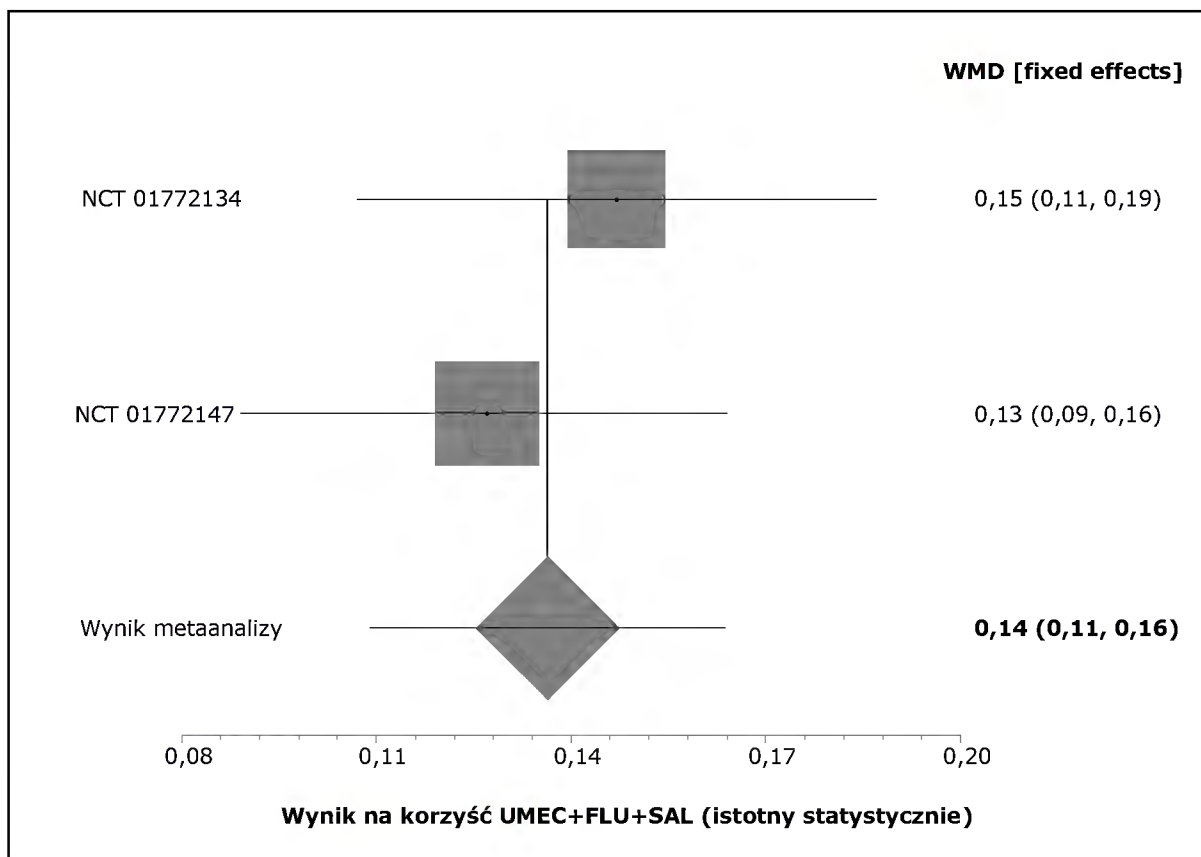
Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	Różnica średnich zmian FEV ₁ „trough” po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [L] (95% CI), p
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	190	0,125 (0,0142)	0,147 (0,107; 0,187) [^] , p<0,001
	PL+FLU+SAL	177	-0,022 (0,0146)	
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	178	0,126 (0,0133)	0,127 (0,089; 0,164) [^] , p<0,001
	PL+FLU+SAL	169	-0,001 (0,0136)	
Wynik metaanalizy	Pooled difference = 0,136356 (95% CI = 0,108998 to 0,163713) Z (test test Difference differs from 0) = 9,768819 P < 0,0001			
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,51113 (df = 1) P = 0,4747			
GRADE	Wysoka			

[^] Obliczono przez autorów badań metodą najmniejszych kwadratów

Wynik metaanalizy dwóch badań (NCT 01772134, NCT 01772147) w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 42.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ trough podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Wśród pacjentów leczonych schematem z umeklidyniowym bromkiem obserwowano wzrost natężonej objętości wydechowej, mierzonej w pierwszej sekundzie natężonego wydechu podczas najniższego stężenia leku, w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano leczenie bez UMEC. Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian w zakresie parametru FEV₁ trough po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosi 0,14 (95% CI: 0,11; 0,16). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym umeklidyniowy bromek (UMEC+FLU+SAL). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

10.3.2. Zmiana w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej

Autorzy badań włączonych do analizy oceniali średnią procentową zmianę w liczby dni bez stosowania terapii ratunkowej (*rescue medication*).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

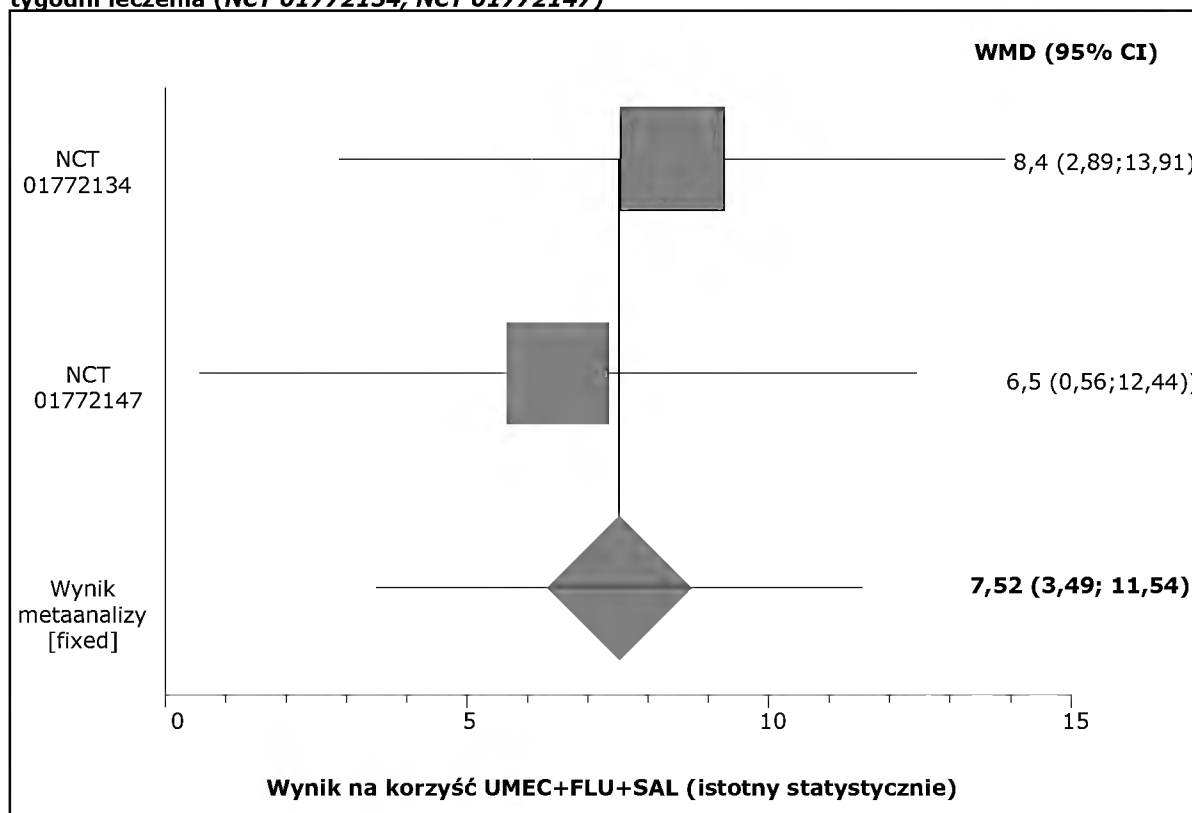
Tabela 203.
Różnica średnich zmian w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [%] (95% CI), p
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	191	13,3 (28,66)	8,4 (2,89;13,91)
	PL+FLU+SAL	184	4,9 (25,66)	
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	191	8,4 (30,23)	6,5 (0,56;12,44)
	PL+FLU+SAL	174	1,9 (27,38)	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = 7,517955 (95% CI = 3,491064 to 11,544846) Z (test wmd+ differs from 0) = 3,659131 P = 0,0003			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,212704 (df = 1) P = 0,6447 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)			
GRADE	Wysoka			

^ Obliczono przez autorów badań metodą najmniejszych kwadratów

Wyniki w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 43.
Metaanaliza różnicy średnich zmian w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w procentowej zmianie liczby dni bez stosowania leczenia ratunkowego podczas 12 tygodni terapii wynosi 7,52 (95% CI: 3,49; 11,54). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym umeklidynium ($p=0,0003$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

10.3.3. Stosowanie terapii ratunkowej

W badaniach analizowano średnią liczbę doraźnie stosowanych dawek leków (wziewów), takich jak albuterol/salbutamol podczas 12 tygodni terapii.

Wyniki przedstawiono w postaci różnicy średnich zmian w liczbie zastosowanych dawek leków (wziewów), po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 204.

Różnica średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)/(SD)*	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [liczba wziewów] (95% CI), p
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	191	-0,5 (0,09)/(1,22)	-0,3 (-0,55;-0,05)
	PL+FLU+SAL	184	-0,2 (0,09)/(1,24)	
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	191	-0,4 (0,10)/(1,38)	-0,2 (-0,48;0,08)
	PL+FLU+SAL	174	-0,2 (0,10)/(1,32)	
Wynik metaanalizy	Pooled effect size wmd+ = -0,255307 (95% CI = -0,440538 to -0,070076) Z (test wmd+ differs from 0) = -2,701451 P = 0,0069			
Ocena heterogeniczności	Cohran Q = 0,27675 (df = 1) P = 0,5988 Moment-based estimate of between studies variance = 0 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)			
GRADE	Wysoka			

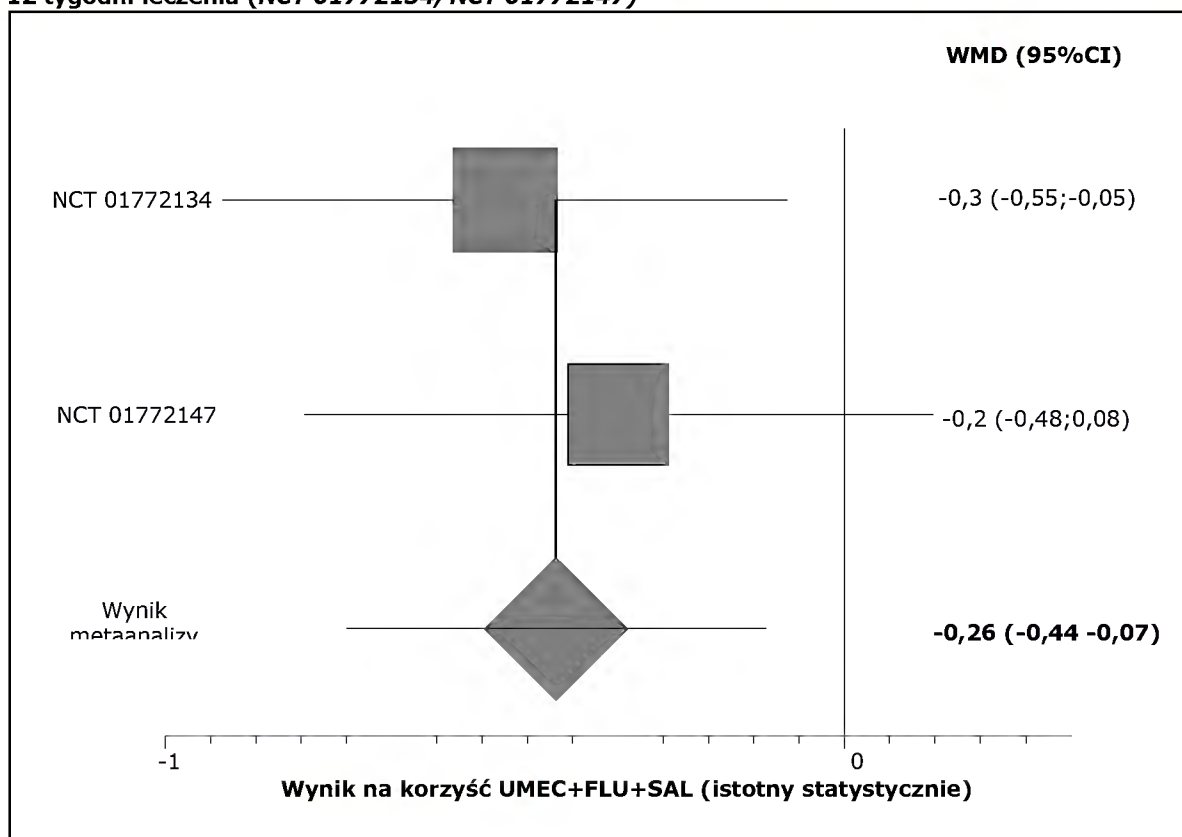
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Obliczono przez autorów badań metodą najmniejszych kwadratów

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 44.

Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Wśród pacjentów leczonych UMEC+FLU+SAL obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej leczonej PL+FLU+SAL częstość stosowania terapii doraźnej podczas 12 tygodni leczenia. Obliczona w wyniku metaanalizy 2 badań różnica średnich zmian wynosi -0,26 (95% CI: -0,44; -0,07) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z UMEC. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

10.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo porównywanych interwencji analizowano z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane.

10.4.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela205.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

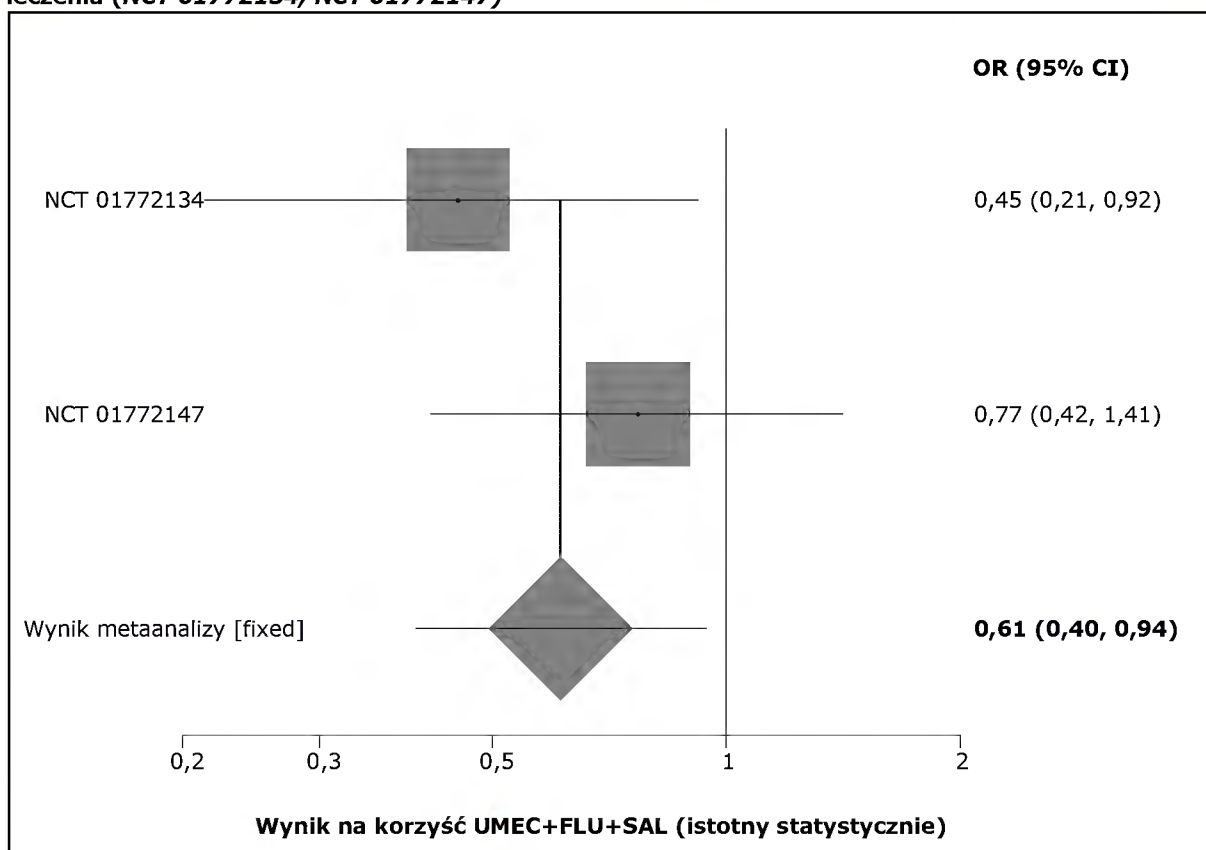
Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	204	14 (6,86)*
	PL+FLU+SAL	207	29 (14,0)*
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	203	25 (12,32)*
	PL+FLU+SAL	201	31 (15,42)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,612718 (95% CI = 0,3987 to 0,94162) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,583547 P = 0,0323		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,420479 (df = 1) P = 0,2333 Cochran Q = 1,414105 (df = 1) P = 0,2344		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Graficzny wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 45.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Obliczony w wyniki metaanalizy iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z UMEC. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr NNT.

Tabela 206

Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania ogółem dla 12-tygodniowego okresu leczenia UMEC+FLU/SAL vs PL+FLU/SAL

Parametr	UMEC+FLU+SAL vs PL+FLU+SAL
NNT (95% CI)	20 (10;167)

Parametr NNT wynosi 20 (95% CI: 10; 167), co oznacza, że lecząc 20 pacjentów UMEC+FLU+SAL zamiast PL+FLU+SAL przez okres 12 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem.

Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.4.2. Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 207.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

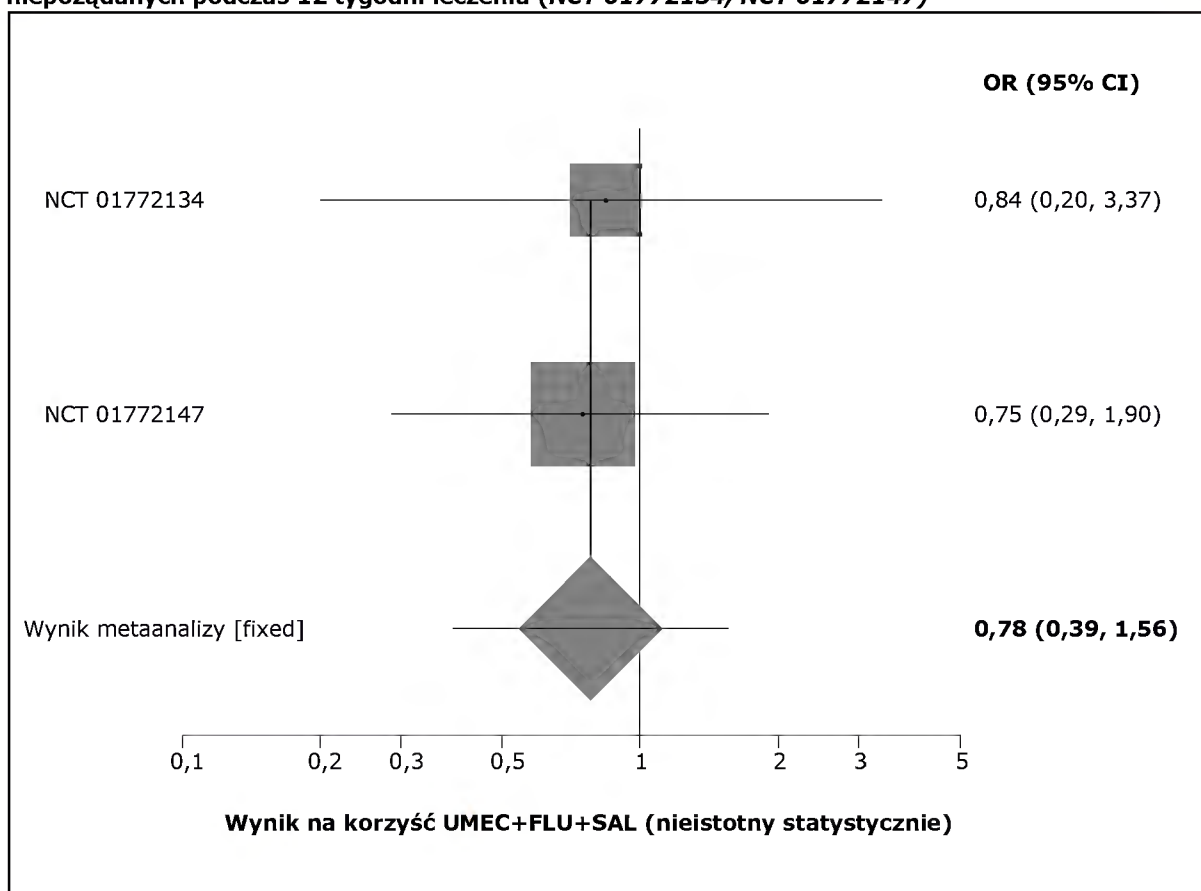
Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	204	5 (2,45)*
	PL+FLU+SAL	207	6 (2,90)*
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	203	10 (4,93)*
	PL+FLU+SAL	201	13 (6,47)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,778752 (95% CI = 0,389352 to 1,557602) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,283373 P = 0,5945		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,023983 (df = 1) P = 0,8769 Cochran Q = 0,023974 (df = 1) P = 0,877		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Graficzny wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 46.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Wśród pacjentów leczonych UMEC+FLU+SAL obserwowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie jest istotny statystycznie. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

10.4.3. Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 208.

Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	204	5 (2,45)*
	PL+FLU+SAL	207	11 (5,31)*

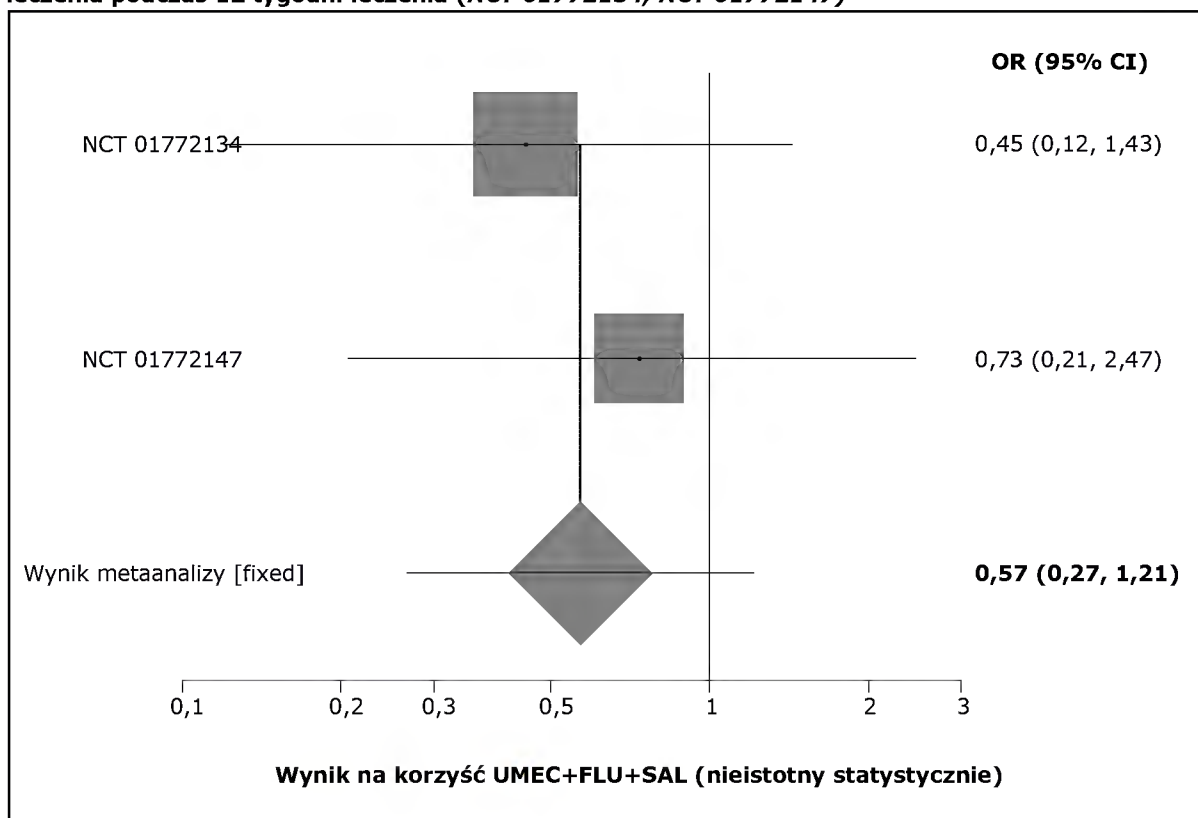
Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	203	6 (2,96)*
	PL+FLU+SAL	201	8 (3,98)*
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,569064 (95% CI = 0,267285 to 1,211568) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 1,669005 P = 0,1964		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,409388 (df = 1) P = 0,5223 Cochran Q = 0,407483 (df = 1) P = 0,5232 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Wysoka		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 47.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Leczenie umeklidyniowym bromkiem związane było z niższymi niż w grupie kontrolnej odsetkami pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

10.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

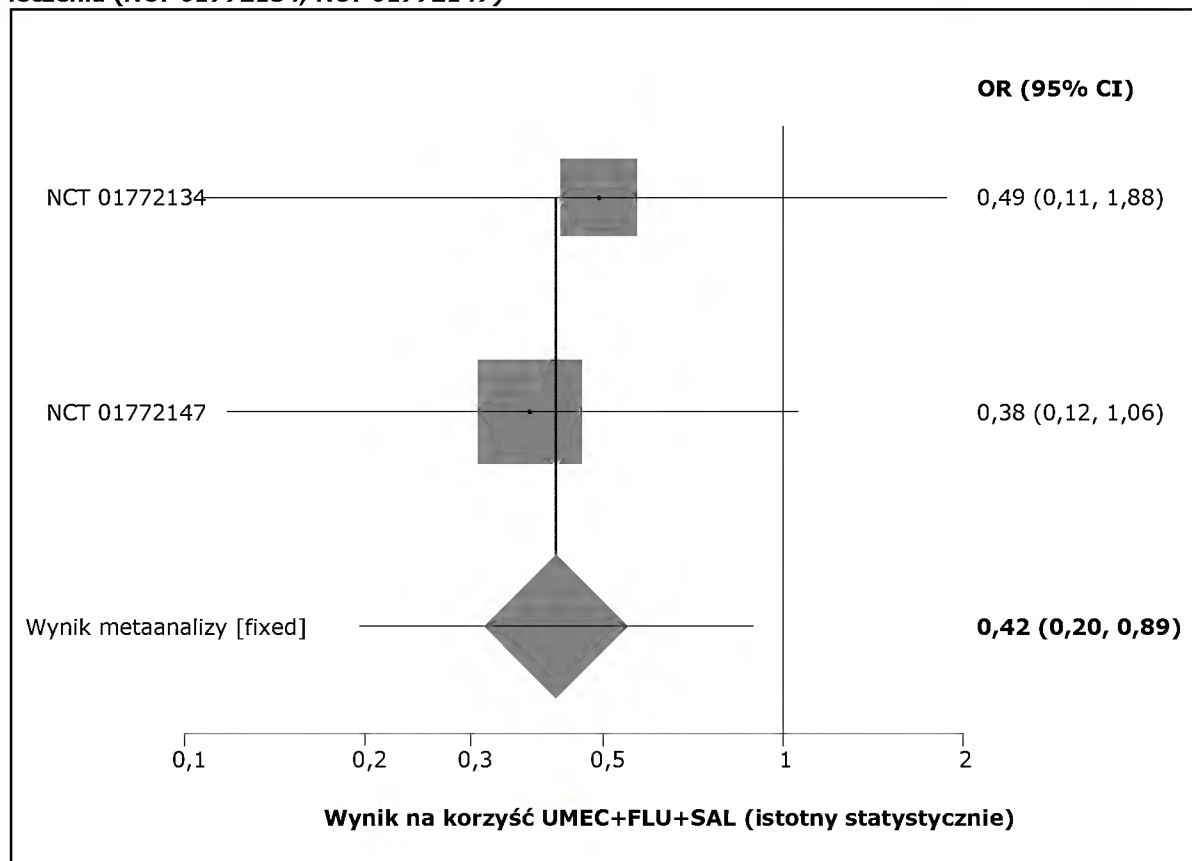
Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 209.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	204	4 (1,96)
	PL+FLU+SAL	205	8 (3,90)
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	203	6 (2,96)
	PL+FLU+SAL	201	15 (7,46)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,417681 (95% CI = 0,196079 to 0,88973) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 4,608893 P = 0,0318		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,112294 (df = 1) P = 0,7375 Cochran Q = 0,112113 (df = 1) P = 0,7378 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 48.
Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,42 (95% CI: 0,20; 0,89), co oznacza, iż szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych UMEC+FLU+SAL stanowi 42% analogicznej szansy w grupie PL+FLU+SAL. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z UMEC. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Dla niniejszego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr NNT.

Tabela 210
Parametr NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia UMEC+FLU/SAL vs PL+FLU/SAL

Parametr	UMEC+FLU+SAL vs PL+FLU+SAL
NNT (95% CI)	32 (17;200)

Parametr NNT wynosi 32 (95% CI: 17; 200), co oznacza, że lecząc 32 pacjentów UMEC+FLU+SAL zamiast PL+FLU+SAL przez okres 12 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.4.5. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

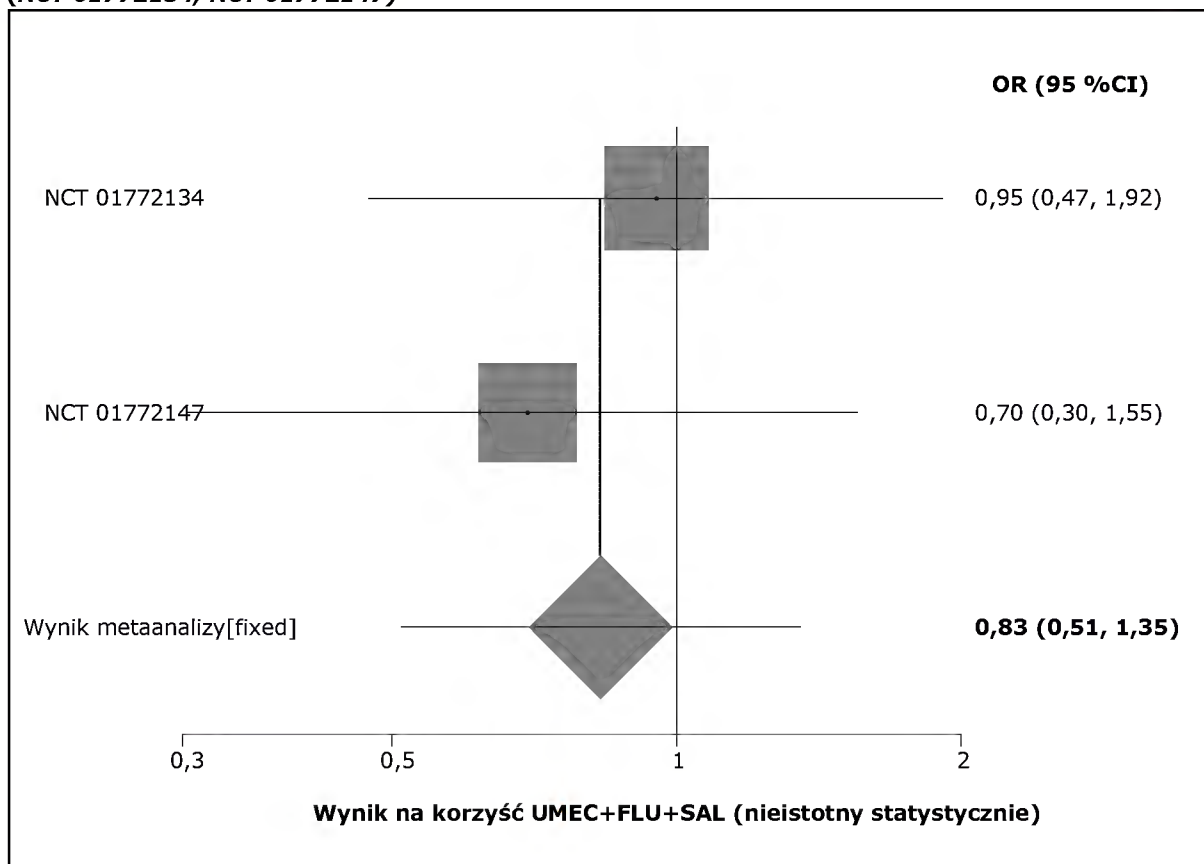
Tabela 211.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
NCT 01772134 (IIA)	UMEC+FLU+SAL	204	20 (9,80)
	PL+FLU+SAL	205	21 (10,24)
NCT 01772147 (II A)	UMEC+FLU+SAL	203	13 (6,40)
	PL+FLU+SAL	201	18 (8,96)
Wynik metaanalizy	Pooled odds ratio = 0,831036 (95% CI = 0,511288 to 1,350747) Chi ² (test odds ratio differs from 1) = 0,388828 P = 0,5329		
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,392821 (df = 1) P = 0,5308 Cochran Q = 0,392165 (df = 1) P = 0,5312 I ² (inconsistency) = 0% (95% CI = *% to *%)		
GRADE	Wysoka		

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 49.

Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia. Nie stwierdzono heterogeniczności.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń analizy klinicznej należy, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, umożliwiających bezpośrednio porównanie efektywności klinicznej umeklidynium w dawce 65µg (UMEC) w porównaniu z tiotropium (TIO) oraz bromkiem glikopirionium (GLY), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*Donohue 2013*) porównujące efektywność kliniczną umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg (UMEC) z UMEC/VI w dawce 62,5/25 µg, wilanterolem w dawce 25 µg oraz placebo (PL). Okres leczenia wynosił 24 tygodnie.

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego dla umeklidyniowego bromku, żadna z analizowanych w badaniu *Donohue 2013* opcji terapeutycznych nie stanowi odpowiedniego komparatora dla umeklidynium stosowanego w dawce 62,5µg.

W związku z powyższym autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej umeklidyniowego bromku w porównaniu z tiotropium oraz bromkiem glikopirionium, przez wspólną grupę referencyjną. Jest to jedyna na chwilę obecną możliwość porównania efektywności klinicznej UMEC z TIO oraz GLY w docelowej populacji pacjentów. Mając na uwadze specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, pośrednią analizę efektywności klinicznej ocenianych interwencji przeprowadzono dla możliwie najdłuższego okresu leczenia tj. ≥ 24 tygodni.

W celu przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej posłużono się metodą Büchera.

Należy podkreślić, iż największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej. Bezpośrednie dowody z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych, w momencie ich braku zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, należy dokonać analizy w oparciu o wyniki badań pośrednich. Metoda porównania pośredniego dostarcza stosownych informacji dotyczących względnej skuteczności alternatywnych interwencji, ze względu jednak na jej liczne ograniczenia należy indywidualnie rozważyć możliwość jej wykorzystania w podejmowaniu decyzji medycznych. Należy mieć na uwadze, iż brak losowego przydziału pacjentów do grup może się wiązać z wystąpieniem błędu selekcji. Podkreślenia wymaga fakt, iż wiarygodność porównania pośredniego jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do porównań bezpośrednich. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

11.1. Ograniczenia wyników

W przypadku metaanalizy dla porównania TIO vs UMEC/VI stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: zaostrzenia POChP, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

W przypadku powyższych punktów końcowych nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników. W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości, z wyłączeniem jednego z badań najbardziej odstających, w celu sprawdzenia, czy wyłączenie niniejszej próby klinicznej zmienia istotnie kierunek efektu uzyskanego w wyniku metaanalizy badań.

Podczas ekstrakcji danych z badania Donohue 2013 dla porównania UMEC vs UMEC/VI, w przypadku punktów końcowych takich jak odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI, klinicznie istotna poprawa w skali SOBDA oraz poprawa jakości życia wg SGRQ odnotowano rozbieżność pomiędzy liczbą oraz odsetkiem pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (n,%), a liczbą pacjentów poddanych ocenie (N). Należy jednak podkreślić, iż stwierdzone rozbieżności są niewielkie i nie mają wpływu na wnioskowanie.

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego pomiędzy 23 września a 02 października 2015 r.) dla Incruse® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić 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 przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną UMEC vs TIO oraz UMEC vs GLY w analizowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono badanie RCT (*Donohue 2013*) porównujące efektywność kliniczną umeklidynium w dawce 62,5µg, stanowiącym przedmiot niniejszego przeglądu z placebo, UMEC/VI w dawce 65,5/25µg oraz VI w dawce 25 µg w docelowej populacji pacjentów z POChP podczas 24 tygodni leczenia. Mając na uwadze specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, placebo, UMEC/VI, VI nie są właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji.

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe strategie wyszukiwania dla TIO oraz GLY pod kątem przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej z UMEC przez wspólną grupę referencyjną.

W oparciu o odnalezione próby kliniczne autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej:

- umeklidynium (UMEC) z tiotropium (TIO) przez wspólną grupę referencyjną czyli umeklidynium/wilanterol (UMEC/VI 62,5/25µg) podczas 24 tygodni terapii [*Donohue 2013 vs Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*].
- umeklidynium (UMEC) z bromkiem glikopironium (GLY) przez wspólną grupę referencyjną czyli placebo (PL) podczas 24-26 tygodni leczenia [*Donohue 2013 vs GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE*];

Dodatkowo, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono:

1. nieopublikowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo umeklidyniowego bromku stosowanego w dawce 62,5µg z tiotropium oraz bromkiem glikopironium (w oparciu o podsumowanie wyników niniejszych badań dostępne w bazie *GSK Clinical Study Register*) podczas 12 i 24 tygodni leczenia:
 - UMEC 62,5 µg vs TIO (*NCT0 2207829/ID 201316*)

- UMEC 62, µg vs GLY (NCT02236611/201315)
2. opublikowane badania kliniczne z randomizacją bez adekwatnej grupy kontrolnej (UMEC 62,5 µg vs PL), w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w krótszym niż 24-26 tygodniowy okres leczenia, uwzględniony w analizie głównej niniejszego raportu (ocena bezpieczeństwa po 12 tygodniach terapii):
 - *Maltais 2014A*
 - *Maltais 2014B*
 - *Trivedi 2014*
 3. opublikowane badania oceniające zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek umeklidyniowego bromku (UMEC 62,5 µg vs 125µg), a częstością występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - *Maltais 2014A*
 - *Maltais 2014B*
 - *Trivedi 2014*
 4. opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, w której UMEC stosowano w dawce wyższej niż zarejestrowana tj. 125 µg w porównaniu z placebo w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika ujawniających się w długim okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie (brak badań porównujących UMEC 62,5µg vs inna opcja terapeutyczna podczas 52 tyg. terapii):
 - *Donohue 2014*

Dodatkowo w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) odnaleziono nieopublikowane badania kliniczne, w których oceniono efektywność kliniczną UMEC stosowanego w skojarzeniu GKS/LABA vs PL/GKS/LABA. Wyniki z niniejszych badań zostały przedstawione w rozdziale „Dodatkowa analiza efektywności klinicznej UMEC stosowanego w skojarzeniu z FLU+SAL” [rozdział 10].

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli do analizy głównej badań nieopublikowanych, dostępnych wyłącznie w postaci podsumowania wyników, abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy edytorskich ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu danych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [1, 2] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne oceny technologii medycznych [3].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1, 2].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanego dla umeklidynium (Incruse®), właściwymi komparatorami dla niniejszego preparatu jest:

- tiotropium (TIO);
- bromek glikopironium (GLY)

Mając na uwadze predefiniowane kryteria włączenia badań do przeglądu, sformułowane w ramach PICO, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej:

- umeklidynium (UMEC) z bromkiem glikopironium (GLY) przez wspólną grupę referencyjną czyli placebo (PL);
- umeklidynium (UMEC) z tiotropium (TIO) przez wspólną grupę referencyjną czyli umeklidynium/wilanterol (UMEC/VI 62,5/25 µg)

W celu przeprowadzenia pośrednich analiz efektywności klinicznej, w przypadku badań oceniających GLY vs PL i TIO vs UMEC/VI analizę statystyczną przeprowadzono wyłącznie dla punktów końcowych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy statystycznej umeklidynium z PL lub UMEC/VI.

W przypadku badań porównujących efektywność kliniczną umeklidynium z placebo i umeklidynium z UMEC/VI, analizę statystyczną przeprowadzono dla wszystkich ocenianych w badaniu punktów końcowych.

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Incruse® jest wskazany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Populacja pacjentów uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych oraz dawkowanie ocenianej interwencji (UMEC) jest zgodne z populacją zdefiniowaną w oparciu o ChPL (*Donohue 2013*).

Kryteria włączenia pacjentów we wszystkich ocenianych próbach klinicznych zostały jasno sprecyzowane (*Donohue 2013, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014, GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*).

Porównanie pośrednie UMEC vs TIO

Badania włączone do pośredniej analizy efektywności klinicznej dla porównania UMEC vs TIO (*Donohue 2013, Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*) są porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej populacji, definicji analizowanych punktów końcowych oraz okresów obserwacji.

Wszystkie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków. Okres leczenia we wszystkich badaniach klinicznych wynosił 24 tygodnie.

Po przeanalizowaniu wszystkich wymienionych powyższej aspektów, autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej UMEC vs TIO przez wspólną grupę referencyjną UMEC/VI.

Porównanie pośrednie UMEC vs GLY

W badaniach *Donohue 2013, GLOW 1, GLOW 2, SHINE* dominowali pacjenci rasy kaukaskiej (>62,2%), natomiast populację pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* (porównującym GLY vs PL) stanowili azjaci (Chińczycy, Koreańscy, Indianie, Filipińscy).

W oparciu o informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego dla Seebri Breezhaler®, należy wnioskować o braku dużych różnic w wielkości pola pod krzywą (AUC) pomiędzy Japończykami, należącymi do rasy azjatyckiej a pacjentami rasy kaukaskiej po wziewnym podaniu glikopironiowego bromku. Mając powyższe na uwadze autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie badania *GLOW 7* do metaanalizy z badaniami *GLOW 1, GLOW 2, SHINE*, a następnie porównania pośredniego z badaniem *Donohue 2013*.

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 7* odnotowano wyższy niż w pozostałych badaniach odsetek pacjentów, u których stopień zaawansowania choroby określono jako ciężki (43-50,8% vs 32,3-39,5%).

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych są zbliżone pod względem pozostałych ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Wszystkie analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków. Okres leczenia we wszystkich badaniach klinicznych uznano za zbliżony (24-26 tygodni).

Po przeanalizowaniu wszystkich wymienionych powyższej aspektów, autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej UMEC vs GLY przez wspólną grupę referencyjną PL.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w leczeniu POChP (PTChP 2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁ [4].

W oparciu o wytyczne GOLD 2015 cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [5].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku [6].

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla preparatu Incruse® zawierającego umeklidynium jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Umeklidynium (UMEC) vs tiotropium (TIO)

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie badania włączone do analizy głównej, umożliwiające pośrednie porównanie UMEC vs TIO przez wspólną grupę referencyjną (UMEC/VI), oznaczone są numerem *IIA*, co oznacza, iż stanowią poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

W poszczególnych badaniach przedstawiono szczegółowy opis randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. W badaniu *Donohue 2013* zastosowano podwójne zaślepienie.

Badanie *Donohue 2013* otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów w skali JADAD, co oznacza, iż cechuje je wysoka wiarygodność. Badania *Decramer 2014a*, *Decramer 2014b* oraz *Maleki-Yazdi 2014* otrzymały 3/5 punktów w skali JADAD. Punktacja w skali JADAD została obniżona ze względu na brak zaślepienia w ramieniu TIO, pomimo iż, w przypadku pozostałych analizowanych w badaniu grup terapeutycznych zastosowano podwójne zaślepienie. Przyczyny przerwania udziału w poszczególnych badaniach zostały dokładnie opisane. We wszystkich badaniach utajniono proces randomizacji (*ang. allocation concealment*). Badania włączone do analizy zaprojektowane zostały w metodyce *superiority*.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

Umeklidynium (UMEC) vs bromek glikopironium (GLY)

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie badania włączone do analizy głównej, umożliwiające pośrednie porównanie UMEC vs GLY przez wspólną grupę referencyjną (placebo), oznaczone są numerem *IIA*, co oznacza, iż stanowią poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Publikacjom włączonym do porównania pośredniego UMEC vs GLY (*Donohue 2013, GLOW 7, SHINE*) przyporządkowano 5/5 punktów w skali JADAD. Publikacjom *GLOW 1* oraz *GLOW 2* przyporządkowano 4/5 punktów w skali JADAD, ze względu na brak szczegółowego opisu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. W związku z powyższym należy wnioskować iż, wszystkie analizowane badania kliniczne cechuje wysoka wiarygodność. Przyczyny przerwania udziału w poszczególnych badaniach zostały dokładnie opisane. Badania włączone do analizy zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*.

W badaniu *Donohue 2013, GLOW 7* oraz *SHINE* utajniono proces randomizacji. W przypadku pozostałych badań klinicznych (*GLOW 1, GLOW 2*) nie przedstawiono informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*ang. allocation concealment*).

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Tabela 212.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 05.11.2015 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)	Polska	http://www.aotm.gov.pl/	Nie zidentyfikowano.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1	Zidentyfikowano (2014 rok) [28]
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)	Kanada	http://www.cadth.ca/	Zidentyfikowano (2015 rok) [29].
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Zidentyfikowano Evidence Summary dla leku Incruse [30].
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	http://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Zidentyfikowano (2014 rok) [31].
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	http://www.awmsg.org/	Zidentyfikowano (2014 rok) [32]
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012	Nie zidentyfikowano [33]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	https://www.iqwig.de/	Nie zidentyfikowano [34]
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	http://www.sbu.se/en/	Nie zidentyfikowano [35]

13.2. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Tabela 213.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych leku Incruse® (umeklidynium) we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 05.11.2015 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia	Polska	http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start http://www.mz.gov.pl/	Nie wydano decyzji.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Brak odrębnej rekomendacji NICE oznacza finansowanie ze środków publicznych na warunkach rejestracyjnych.
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/	Zidentyfikowano [36]
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2	Zidentyfikowano [39]
College voor zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	http://www.medicijnkosten.nl/	Nie wydano decyzji.
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en	Zidentyfikowano [40]
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	http://ch.oddb.org/	Zidentyfikowano [37]
Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (CBIP)	Belgia	http://www.cbip.be/	Nie wydano decyzji.
Agenzia Italiana del Farmaco (AIF)	Włochy	http://www.agenziafarmaco.gov.it/	Nie wydano decyzji.
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	http://www.msssi.gob.es/	Nie wydano decyzji.
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249588/fr/accueil-2012	Nie wydano decyzji.
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	http://www.pharmac.health.nz/	Nie wydano decyzji.
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Zidentyfikowano [38].
Health Canada (HC)	Kanada	www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php	Nie wydano decyzji.

13.3. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązujące na dzień 1 listopada 2015 r. [41].

Tabela 214.

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [41]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)		29,05	37,29	31,79		8,70	
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		60,48	73,72	63,57		15,48	
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)		75,06	94,46	94,46		13,33	
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	186,31	177,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,88
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,10
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,7	69,76	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,52
	Budilair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)		54,00	66,92	63,57		8,68	
	Budilair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)		55,08	68,05	63,57		9,81	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)		19,00	24,88	19,07		9,01	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)		32,72	42,00	38,14		ryczałt	7,06
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie	70,74	86,21	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc;	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena deficytna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	plnne do nebulizacji w wysokich dawkach 200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie plnne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63	eozynoflowe zapalenie oskrzeli Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	51,02	31,79	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,43
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)		63,72	77,13	63,57	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,89
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)		51,84	64,65	63,57	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.2. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie plnne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	86,02	65,63	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,59
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie plnne do nebulizacji w średnich dawkach	64,8	77,38	57,77	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,81
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie plnne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57	86,21	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,56
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19	31,79	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,60
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.		31,86	40,24	31,79	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,65
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)		54,00	66,92	63,57	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,68
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)	55,08	68,05	63,57	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,81	
	Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.1. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,57	58,99	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną		1 poj.a 60 daw.	199.2. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,57	59,08	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,69
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną		1 poj.a 60 daw.	199.3. Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,95	128,8	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena deficytowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,6	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,80
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.		65,34	79,97	76,29		10,08	
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw.		98,28	114,55	76,29		44,66	
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.		49,14	59,25	38,14		24,31	
Fenoterolum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	197.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	20,39	25,69	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,54
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	22,2	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,25

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena deficytna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.3. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,8	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	51,52
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	199.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,14	78,65	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,69
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,6	101,12	78,65	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,67
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,04	98,46	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,78
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,8	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,41
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	34,41	12,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,9
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)		32,4	38,38	15,89		ryczałt	25,69
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)		64,80	74,83	31,79		ryczałt	46,24
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)		59,40	69,16	31,79		ryczałt	40,57
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)		112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,40
Fluticasonium	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj.a 2 ml	200.3. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	30,24	37,88	28,88	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,20
	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj.a 2 ml	200.4. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,03
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	22,63	6,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,47
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.		32,40	37,81	12,71		ryczałt	28,30
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.		64,48	74,5	31,79		ryczałt	45,91

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena deficytna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom uciążliwości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Formoterolium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	108,00	123,62	63,57		ryczałt	65,38
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)		33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.		61,41	74,7	63,57		ryczałt	16,46
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.		122,82	143,18	127,1		ryczałt	26,71
	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.		101,52	120,15	114,5		ryczałt	12,07
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.		57,67	70,09	57,24		ryczałt	16,05
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		47,52	59,45	57,24		ryczałt	5,41
	Forastrin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,06	60,01	57,24		ryczałt	5,97
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)		97,09	115,49	114,5		ryczałt	7,41
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		32,83	40,75	28,62		ryczałt	15,33
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		41,9	53,55	53,55		ryczałt	3,20
Glycopyrronii bromidum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,57	60,55	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie pacjentów powyżej 18 roku życia	ryczałt	6,51
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.		97,14	115,55	114,5		ryczałt	7,47
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.		96,12	114,48	114,5		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.		48,58	60,56	57,24		ryczałt	6,52
	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator		115,83	136,41	136,4		30%	40,92
	Indacaterolium	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg		30 kaps. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,98		112,43	57,24
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg		30 kaps. + inhalator	97,98	116,43		114,5	30%	36,29	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena deficytowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednokładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	15,40	20,90	20,90	pacjentów powyżej 18 roku życia	ryczałt	3,56	
	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatorem, 250 µg/ml	20 ml		11,61	15,11	10,45		Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,86
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)		20,55	26,31	20,9			ryczałt	8,97
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml		11,34	14,83	10,45			ryczałt	7,58
Mometasonum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml		22,68	28,54	20,9		ryczałt	11,2	
	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednokładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07	
Montelukastum	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	204.0. Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów leukotrienowych	21,6	28,41	28,41		30%	8,52	
	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		20,52	27,28	27,28		30%	8,18	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		11,88	15,56	11,71		30%	7,36	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		14,04	18,39	14,64		30%	8,14	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		15,12	19,53	14,64		30%	9,28	
	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		22,68	29,54	29,28		30%	9,04	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.		13,99	17,78	11,71		30%	9,58	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		14,58	18,96	14,64		30%	8,71	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		13,99	17,78	11,71		30%	9,58	
	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		21,6	28,41	28,41		30%	8,52	
	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.		18,74	25,41	25,41		30%	7,62	
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		8,21	11,71	11,71		30%	3,51	
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		10,15	14,31	14,31		30%	4,29	
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		18,36	25,01	25,01		30%	7,50	
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	25,92	32,95	29,28		30%	12,45			
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	14,47	18,27	11,71		30%	10,07			
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	16,2	20,66	14,64		30%	10,41			
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)	16,2	20,1	11,71		30%	11,9			

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zrytu [zł]	Cena deficytna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom uciążliwości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]			
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)		16,42	20,89	14,64		30%	10,64			
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)		21,55	28,36	28,36		8,51				
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		7,13	10,59	10,59		3,18				
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		8,91	13,01	13,01		3,9				
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,82	24,44	24,44		7,33				
	Symlikast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		18,36	25,01	25,01		7,5				
	Symlikast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		8,1	11,6	11,6		3,48				
	Symlikast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		10,15	14,31	14,31		4,29				
	Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml		50 amp.a 2 ml	202.0, Wziewne kromony	32,4		41,62	41,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
		Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg (+poj.ochron.) Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg		1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.) 1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.) 1 poj. (200 dawek)	197.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24 37,3 8,82		26,94 44,8 12,85	14,03 28,06 12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt ryczałt ryczałt	16,11 22,07 3,20
Salbutamolom	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	100 ml	197.2, Doustne leki beta-2- mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	4,86	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20			
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml		21,60	23,52	2,81		ryczałt	23,52			
	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 poj.po 2,5 ml		32,40	35,69	5,61		33,28				
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.		9,94	14,03	14,03		3,20				
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml		14,04	15,58	2,81		15,58				
	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml		17,25	19,78	5,61		17,37				
	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.		16,3	19,5	8,42		14,28				
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)		49,03	61,03	57,24		6,99				
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)		73,55	89,3	85,86		8,24				
	Pulverti, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek		52,02	64,17	57,24		10,13				
Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	69,36		82,39	57,24	28,35						
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	71,32	84,44	57,24	30,40							
Salmeterolom	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe				Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt				

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena definitywna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	203.0. Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,4	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,64
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		6,48	8,22	4,8		ryczałt	6,62
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		8,64	11,16	7,20		ryczałt	7,16
	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.		8,42	12,00	12,00		ryczałt	4,00
	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		6,31	8,40	6,00		ryczałt	5,60
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		8,51	12,09	12		ryczałt	4,09
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	201.2. Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)		119,84	140,62	140,6	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)		125,19	146,24	140,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)		125,19	146,24	140,6	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 Inhalator Respimat		124,11	145,11	140,62	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące	30%	46,68

13.4. Strategia wyszukiwania badań dla UMEC

Tabela 215
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Incruse	2
2.	umeclidinium	75
3.	umeclidinium bromide	28
4.	"GSK573719" [Supplementary Concept]	36
5.	"1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide"	0
6.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
7.	"1 (2 ((benzyl) oxy) ethyl) 4 (hydroxydi (phenyl) methyl) 1 azabicyclo (2.2.2) octan 1 ium bromide"	0
8.	"4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 (2 (phenylmethoxy) ethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
9.	ellipta	37
10.	incruise ellipta	2
11.	gsk 573719	1
12.	gsk 573719a	0
13.	gsk-573719	1
14.	gsk-573719a	0
15.	gsk573719	39
16.	gsk573719a	0
17.	#1OR #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 OR #15 OR #16	100

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 216
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	incruse	1
2.	umeclidinium	69
3.	umeclidinium bromide	18
4.	GSK573719	22
5.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (alphahydroxybenzhydryl) quinuclidiniumbromide"	0
6.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
7.	"1 (2 ((benzyl) oxy) ethyl) 4 (hydroxydi (phenyl) methyl) 1 azabicyclo (2.2.2) octan 1 ium bromide"	0
8.	"4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 (2 (phenylmethoxy) ethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
9.	ellipta	20
10.	incruse ellipta	0
11.	gsk573719a	0
12.	gsk 573719	0
13.	gsk 573719a	0
14.	gsk-573719	0
15.	gsk573719a	0
16.	#1OR #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 OR #15	98

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 217.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Incruse	13
2.	'umeclidinium'/exp OR umeclidinium	231
3.	'umeclidinium bromide'	29
4.	'gsk573719'	30
5.	'1 and 2 and benzyloxy and ethyl and 4 and alpha and hydroxybenzhydryl and quinuclidinium and bromide'	0
6.	'1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane'	0
7.	'1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 ium bromide'	0
8.	'4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	azoniabicyclo [2.2.2] octane'	
9.	ellipta	122
10.	'incruse ellipta'	10
11.	'gsk573719a'	0
12.	'gsk 573719'	32
13.	'gsk 573719a'	0
14.	'gsk-573719'	32
15.	'gsk573719a'	0
16.	#1OR #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 OR #15	287

Data wyszukiwania: 24.09.2015 r.

Tabela 218

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
www.clinicaltrials.gov	umeclidinium	62

Data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2015 r.

Tabela 219.

Strategia wyszukiwania badań wtórnych - baza CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Incruse	1
2.	umeclidinium	4
3.	umeclidinium bromide	0
4.	gsk573719	0
5.	gsk573719a	0
6.	ellipta	4
7.	incruse ellipta	0
8.	gsk 573719	0
9.	gsk 573719a	0
10.	gsk-573719	0
11.	gsk-573719a	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	7

Data wyszukiwania: 01.10.2015 r.

13.5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla TIO (analiza pośrednia)

Tabela 220.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tiotropium	1201
2.	"tiotropium" [SupplementaryConcept]	767
3.	Tiotropium bromide	1201
4.	Spiriva	1096
5.	"7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide"	1201
6.	BA 679 BR	1201
7.	BA-679 BR	1201
8.	BA679BR	1201
9.	Spiriva handihaler	72
10.	Tiotropium bromide monohydrate	10
11.	Tiova rotacaps	21
12.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	364
13.	#12 AND Filters: Randomized Controlled Trial	265

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 221
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tiotropium	994
2.	tiotropium bromide	384
3.	Spiriva	38

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	"7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide"	0
5.	BA 679 BR	1
6.	BA-679 BR	1
7.	BA679BR	1
8.	spiriva handihaler	10
9.	tiotropium bromide monohydrate	2
10.	tiova rotacaps	0
11.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	999
12.	#11 AND limit: clinical trial	887

Data wyszukiwania: 24.09.2015 r.

Tabela 222.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tiotropium bromide'/exp OR 'tiotropium bromide'	4150
2.	'tiotropium bromide'	4080
3.	spiriva	548
4.	'7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide'	0
5.	'ba 679 br'	24
6.	'ba679 br'	0
7.	'ba-679 br'	24
8.	'spiriva handihaler'	49
9.	'tiotropium bromide monohydrate'	1
10.	'tiova rotacaps'	0
11.	#1 OR#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	4155
12.	#11 and AND [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	378

Data wyszukiwania: 24.09.2015 r.

13.6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla GLY (analiza pośrednia)

Tabela 223.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	seebri breezhaler	3
2.	glycopyrronium bromide	1095
3.	"glycopyrrolate" [Supplementary Concept]	742
4.	glycopyrrolate	1061
5.	NVA237	25
6.	NVA 237	3
7.	ad237	0
8.	ad 237	3265
9.	ahr 504	12
10.	ahr504	0
11.	cuvposa	0
12.	enurev	0
13.	enurev breezhaler	26
14.	gastrodyn	1
15.	glersa	0
16.	glycopyrronium	1138
17.	robinal	0
18.	robinol	0
19.	robinul	18
20.	mobinul	0
21.	nodapton	2
22.	robinul forte	0
23.	seebri	10
24.	sroton	0
25.	strodin	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	tarodyl	0
27.	tarodyn	0
28.	tovanor	0
29.	tovanor breezhaler	26
30.	#1OR #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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	4442
31.	#30 AND Filters: randomized clinical trial	729

Data wyszukiwania: 24.09.2015 r.

Tabela 224.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie *Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Seebri breezhaler	6
2.	Glycopyrronium bromide	401
3.	Glycopyrrolate	442
4.	NVA237	66
5.	NVA 237	0
6.	ad237	0
7.	ad 237	128
8.	ahr 504	0
9.	ahr504	0
10.	cuvposa	0
11.	enurev	0
12.	enurev breezhaler	0
13.	gastrodyn	0
14.	glersa	0
15.	glycopyrronium	481
16.	mobinul	0
17.	nodapton	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	robinal	0
19.	robinol	1
20.	robinul	4
21.	robinul forte	0
22.	seebri	6
23.	sroton	0
24.	strodin	0
25.	tarodyl	0
26.	tarodyn	0
27.	Tovanor	0
28.	tovanor breezhaler	0
29.	#1OR #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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	971
30.	#29 AND clinicaltrial	192

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 225.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'glycopyrronium bromide'/exp OR 'glycopyrronium bromide'	4980
2.	'seebri breezhaler'	16
3.	glycopyrrolate	991
4.	nva237	91
5.	'nva 237'	75
6.	ad237	0
7.	'ad 237'	11
8.	Cuvposa	4
9.	Enurev	1
10.	gastrodyn	15

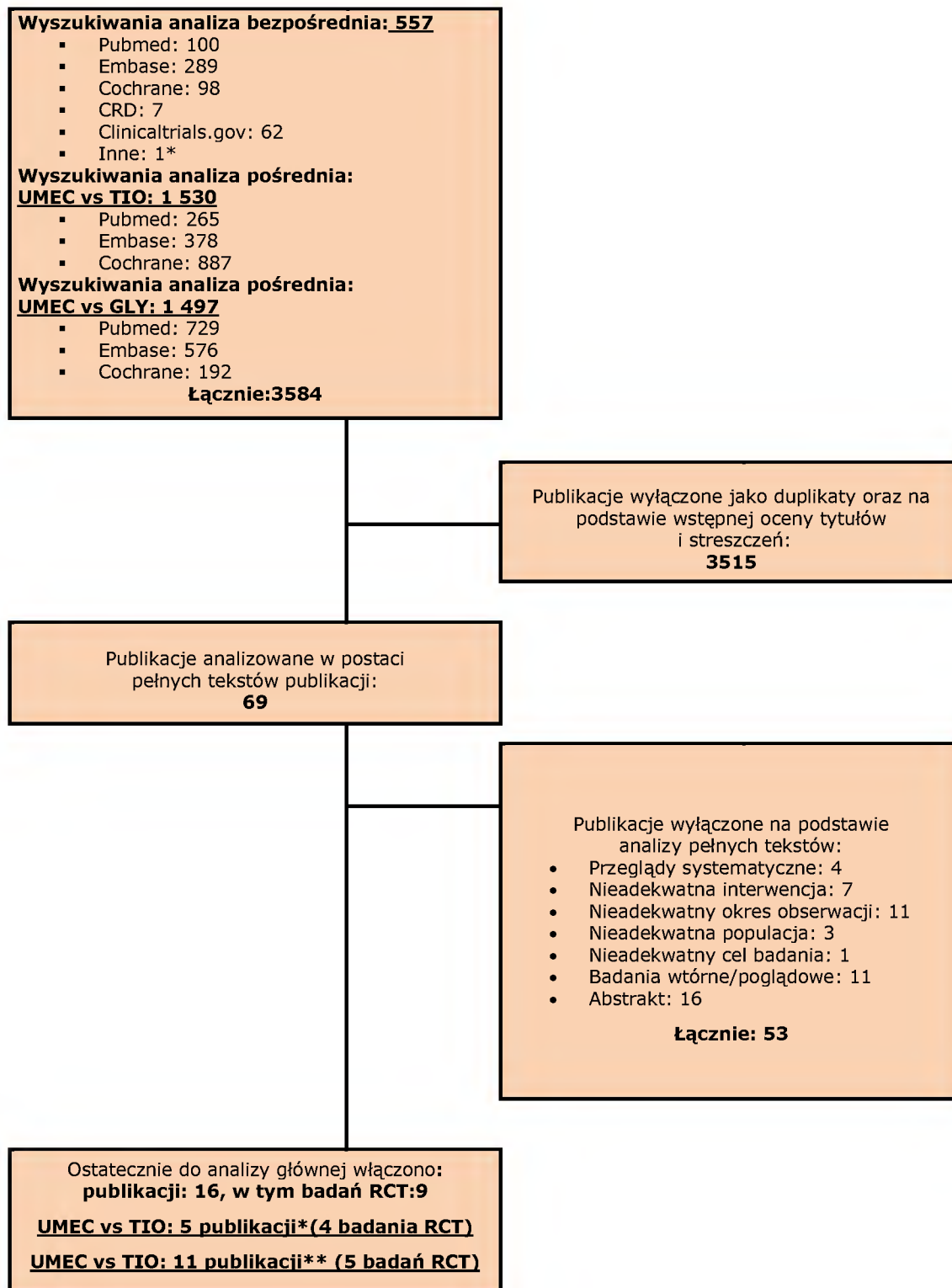
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	glycopyrronium	4992
12.	mobinul	0
13.	nodapton	3
14.	robinal	4
15.	robinol	9
16.	robinul	249
17.	seebri	19
18.	sroton	0
19.	strodin	0
20.	tarodyl	1
21.	tarodyn	0
22.	tovanor	1
23.	'robinul forte'	2
24.	'enurev breezhaler'	0
25.	'tovanor breezhaler'	1
26.	'ahr 504'	0
27.	'ahr504'	0
28.	glersa	0
29.	#1OR #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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	5138
30.	#28 AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim	576

Data wyszukiwania: 24.09.2015 r.

13.7. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 50.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla wnioskowanej interwencji: UMEC (QUOROM)



* w tym pełny raport z badania opublikowanego, udostępniony na stronie producenta (baza GSK Clinical Study Register) oraz raport z wynikami badania opublikowanego dostępny w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov

** w tym raport z wynikami badania opublikowanego dostępny w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov

13.8. Opis arkusza Jadad

Tabela 226.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisatation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	-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 prawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

13.8.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 227.
Ocena wiarygodności badania *Donohue 2013*

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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 228.
Ocena wiarygodności badania *Decramer 2014a*

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 prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0*
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

*Dla porównania UMEC vs TIO

Tabela 229.
Ocena wiarygodności badania Decramer 2014b

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 prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0*
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

*Dla porównania UMEC vs TIO

Tabela 230.
Ocena wiarygodności badania Maleki-Yazdi 2014

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 prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0*
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

*Dla porównania UMEC vs TIO

Tabela 231.
Ocena wiarygodności badania GLOW 1 dla porównania GLY vs PL

Pytanie	Liczba punktów (GLY vs PL)
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.)?	0
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	4/5

Tabela 232.
Ocena wiarygodności badania GLOW 2 dla porównania GLY vs PL

Pytanie	Liczba punktów (GLY vs PL)
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.)?	0
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	4/5

Tabela 233.
Ocena wiarygodności badania GLOW 7 dla porównania GLY vs PL

Pytanie	Liczba punktów (GLY vs PL)
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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5/5

Tabela 234.
Ocena wiarygodności badania SHINE

Pytanie	Liczba punktów dla porównania GLY vs PL
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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5/5

Tabela 235.
Ocena wiarygodności badania *Maltais 2014A*

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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 236.
Ocena wiarygodności badania *Maltais 2014B*

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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 237.
Ocena wiarygodności badania *Trivedi 2014*

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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 238.
Ocena wiarygodności badania *Donohue 2014*

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 prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 239.
Ocena wiarygodności badania NCT01772134

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.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 240.
Ocena wiarygodności badania NCT01772147

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.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	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 prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

13.9. Formularze ekstrakcji danych

13.9.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIT:.....			
Populacja		Interwencja	
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa kontrolna

--	--	--	--	--	--

13.9.2. 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:

--

13.9.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

--	--

13.9.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja				Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%		

13.9.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)									

13.9.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

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)

14. PIŚMIENICTWO

14.1. Analiza problemu decyzyjnego oraz metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej 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. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Incruse®.
5. Gajewski P, Szczeklik A (red.) Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 [dostęp do wersji drukowanej].
6. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php> (stan na: listopad 2015).
7. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
8. Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Dostępne online pod adresem: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015. (stan na: listopad 2015).
10. 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.
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-269. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=475> (stan na: listopad 2015).
12. Anderson B, Conner K, Dunn C, Kerestes G, Lim K, Myers C, Olson J, Raikar S, Schultz H, Setterlund L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_respiratory_guidelines/copd/ (stan na: listopad 2015).
13. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and

- Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Jun;157(2):189-201.
14. Qaseem AQaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. 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.
 15. 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](http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf); <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf> [stan na: listopad 2015 r.].
 16. The European White Lung Book 2013. Chapter 13 Chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Society*. <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (stan na: listopad 2015).
 17. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112–120.
 18. Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2007; 117 (9): 402-410.
 19. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 [abstrakt PubMed] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15052966> (stan na: lipiec 2015).
 20. Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u mieszkańców miasta Zabrze. *Wiad Lek.* 2002; 55: 354-359 [abstrakt PubMed] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15002268> (stan na: lipiec 2015).
 21. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008 May;63(5):402-7.
 22. Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
 23. Maciejewski J. Częstość POChP w praktyce lekarza rodzinnego. *Prob. Med. Rodz.* 2008; 10: 7–14. (abstrakt).
 24. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
 25. Kupryś-Lipińska. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 82–95.
 26. Grzelewska-Rzymowska. Stratification of patients with COPD according to the 2011 GOLD report. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 415–421.
 27. Wesołowski. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 511–517.
 28. PBAC, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umeclidinium-psd-07-2014.pdf> (stan na: listopad 2015).
 29. CADTH, <http://www.cadth.ca/en/search?q=incrose&rt=CdrRecommendation> (stan na: listopad 2015).
 30. NICE, <http://www.nice.org.uk/advice/esnm52/resources/non-guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-umeclidinium-inhaler-incruse-pdf> (stan na: listopad 2015).
 31. SMC, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium__Incruse__FINAL_November_2014_for_website.pdf (stan na: listopad 2015).
 32. AWMSG, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1352> (stan na: listopad 2015).
 33. HAS, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012
 34. IQWiG, <https://www.iqwig.de/>

35. CBU, <http://www.sbu.se/en/>
36. TLV, <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> (stan na: listopad 2015).
37. ODD, http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search_query/incruse/search_type/st_oddb#best_result (stan na: listopad 2015).
38. PBS, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (stan na: listopad 2015).
39. DMA, <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2> (stan na: listopad 2015).
40. MPD, https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (stan na: listopad 2015).
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
42. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek).
43. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium).
44. Charakterystyka produktu leczniczego Bretaris Genuair® (bromek aklidynium).
45. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/AWA/080_AWA_OT_4350_15_UltibroBreezhaler_pochp_2014.06.13.pdf (stan na: listopad 2015 rok).
46. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriBreezhaler_POChP_2013.11.08.pdf (stan na: listopad 2015 rok)
47. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onbrez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf (listopad 2015 rok).
48. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/206/AWA/206_AWA_OT_4350_33_Spiriva_Respimat_POChP_2014.11.07.pdf (listopad 2015 rok).
49. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® (tiotropium).
50. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc (stan na: listopad 2015 rok).
51. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
52. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
53. 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.
54. 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.
55. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
56. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.
57. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
58. S. R. SEARLE, F. M. SPEED, AND G. A. MILLIKEN "Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means" The American Statistician, November 1980, Vol. 34, No. 4).

59. Deeks Jon, Higgins J. Standard statistical algorithms in Cochrane reviews. Version 5: kwiecień 2005.

14.2. Badania włączone do analizy głównej

UMEC vs UMEC/VI vs PL

1. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013, 2013 Oct;107: 1538-1546.
2. Raport ClinicalTrials.gov do badania Donohue 2013 (NCT01313650) A 24-week evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and components in COPD (DB2113373). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313650?term=01313650&rank=1>.
3. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2013 (DB2113373) A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113373?study_ids=DB2113373#ps.

TIO vs UMEC/VI

1. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-486.
2. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014;108:1752-1760.

GLY vs PL

1. D'Urzo, A.; Ferguson, G. T.; van Noord, J. A.; Hirata, K.; Martin, C.; Horton, R.; Lu, Y.; Banerji, D.; Overend, T. Efficacy and Safety of Once-Daily NVA237 in Patients With Moderate-to-Severe COPD: the GLOW1 Trial. *Respir Res.* 2011, 2011 Dec 7;12, 156
2. Raport ClinicalTrials.gov do badania D'Urzo 2011. A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of NVA237 Versus Placebo. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005901?term=01005901&rank=1> (dostęp w dniu 08.10.2015r.)
3. Kerwin E, Hèber J, Gallanger N, Overend T, Alagappan Z.Lu, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks The GLOW 2 study. *Eur Respir J.* 2012 Nov;40(5):1106-14. doi: 10.1183/09031936.00040712. Epub 2012 Jul 26.
4. Raport ClinicalTrials.gov do badania Kerwin 2012. 1-year Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GLOW2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929110?term=glow+2&rank=1> (dostęp w dniu 08.10.2015r.)
5. Wang C, Sun T, Huang Y, Humphries M, Bai L, Li L, Wang Q, Kho P, Firth R, D'Andrea P. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the GLOW7 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 57-68.

6. Raport ClinicalTrials.gov do badania Wang 2015. Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566604?term=01566604&rank=1> (dostęp w dniu 08.10.2015r.)
7. 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. European respiratory journal 2013, 42: 1484-1494.
8. Raport ClinicalTrials.gov do badania Bateman 2013. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188?term=shine&rank=10> (dostęp w dniu 08.10.2015r.)

14.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Incruse®
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 30-10-2015 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 30-10-2015 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 30-10-2015 r.]
7. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, i in. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Respiratory Research. 2014; 15:78.
8. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2014 (DB2113359). A 52 week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113359?study_ids=113359#ps.
9. Raport ClinicalTrials.gov do badania Donohue 2014 (NCT01316887). A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (COPD nDPI). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887>.
10. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH et al.: Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis 2014, 2014 Dec;8: 169-181.
11. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A: Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. Eur Respir J 2014, 2014 Jan;43: 72-81.

12. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002809/WC500167432.pdf
13. EMA/CHMP/68182/2014,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/002809/WC500161966.pdf.
14. Summary of the risk management plan (RMP) for Incruse (umeclidinium bromide).
EMA/208283/2014.
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002809/human_med_001755.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
15. Study ID 201316. A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
(http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316?study_ids=201316#ps)
16. Study ID 201315. A Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Glycopyrronium 44 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
(http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201315?study_ids=201315#ps).

14.4. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej UMEC+FLU+SAL

1. NCT01772134. Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772134?term=01772134&rank=1> (dostęp w dniu 12.02.2015).
2. ID 116135. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116135?study_ids=116135#ps (dostęp w dniu 12.02.2015).
3. NCT01772147. Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772147?term=01772147&rank=1> (dostęp w dniu 12.02.2015).
4. ID 116136. A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116136?study_ids=116136#ps (dostęp w dniu 12.02.2015).

14.5. Badania wyłączone

UMEC vs PL vs UMEC/VI

1. Umeclidinium and vilanterol for chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2012. **(nieadekwatny rodzaj badania: badanie wtórne)**
2. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG: Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol Rev 2012, 2012 Jul;64: 450-504. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
3. Cazzola M, Segreti A, Matera MG: New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. Drug Des Devel Ther 2013, 2013 Oct 10;7: 1201-1208. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
4. Cazzola M, Page C, Matera MG: Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of respiratory disease. Pulm Pharmacol Ther 2013, 2013 Jun;26: 307-317. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
5. Cazzola M, Page C: Long-acting bronchodilators in COPD: Where are we now and where are we going? Breathe 2014, 10: 111-120. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
6. Cazzola M, Matera MG: Bronchodilators: Current and future. Clin Chest Med 2014, 35: 191-201. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**

7. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ et al.: Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. LID - 10.1378/chest.13-1579 [doi]. Chest 2014, 2014 Jan 2: doi-1579. **(nieadekwatna interwencja)**
8. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ et al.: Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg therapy in COPD. Chest 2014, 145: 981-991. **(nieadekwatna interwencja)**
9. Celli BR, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD. American journal of respiratory and critical care medicine 2013, 187: A2435. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
10. Church A, Kalberg C, Shah P, Beerahee M, Donohue J: An analysis of the dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in patients with COPD. Chest 2012, 142. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
11. Church A, Beerahee M, Brooks J, Mehta R, Shah P: Umeclidinium (GSK573719) dose response and dosing interval in COPD [Abstract]. European Respiratory Journal 2012, 40: 377s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
12. Church A, Beerahee M, Brooks J, Mehta R, Shah P: Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. BMC Pulm Med 2014, 2014 Jan 6;14: 2-14. **(nieadekwatny okres obserwacji)**
13. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Willits L, Harris S: Dose-related efficacy of GSK573719, a new long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) offering sustained 24-hour bronchodilation, in COPD [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress , Amsterdam, The Netherlands, September 24 28 2011, 38: 150s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
14. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Harris S, Mehta R et al.: Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Respir Physiol Neurobiol 2013, 2013 Jan 15;185: 393-399. **(nieadekwatna interwencja)**
15. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Richard N, Crater G, Tabberer M: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with umeclidinium or tiotropium in COPD [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress , 2013 Sept 7 11, Barcelona , Spain 2013, 42: 751s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
16. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2014, 2014 Jun;2: 472-486. **(nieadekwatna interwencja)**
17. Donohue J, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G: Dose-related efficacy of GSK573719: A long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) with sustained 24-hour activity in COPD. Chest Conference : CHEST 2011 Honolulu , HI United States Conference Start : 20111022 Conference End : 20111026 Conference Publication : 2011, 140: 1043A. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
18. Donohue J, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A: Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress , 2013 Sept 7 11, Barcelona , Spain 2013, 42: 144s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**

19. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G: A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012, 2012 Jul;106: 970-979. **(nieadekwatny okres obserwacji)**
20. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg CJ, Church A: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD: a randomized, placebo-controlled, 24-week study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013, 187: A4275. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
21. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A: Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014, 2014 Jul 11;15: 78-15. **(nieadekwatna interwencja)**
22. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, Beerahee M, Mehta R, Gunawan R et al.: Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014, 2014 Nov;54: 1214-1220. **(nieadekwatny okres obserwacji, brak oceny bezpieczeństwa)**
23. Ismaila A, Huisman E, Puneekar YS: Comparative efficacy of umeclidinium bromide versus other long-acting anticholinergic monotherapies as treatments for COPD patients. *Value Health* 2014, 17: A588-A589. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
24. Kelleher D, Preece A, Mehta R, Donald A, Hards K, Cahn A: Phase II study of once-daily GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, Amsterdam, The Netherlands, September 24-28 2011, 38: 140s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
25. Kew KM, Li T: Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. **(przegląd systematyczny – protokół)**
26. Kew KM, Dias S, Cates CJ: Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji)**
27. Kew KM, Seniukovich A: Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji)**
28. Kirsten A, Watz H: LABA, LAMA and combinations. Critical evaluation of pharmacotherapy. *Pneumologie* 2014, 11: 127-134. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
29. Maltais F, Singh S, Donald A, Church A, Crater G, Goh A: Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain 2013, 42: 145s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
30. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH et al.: Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis* 2014, 2014 Dec;8: 169-181. **(nieadekwatny okres obserwacji)**

31. Manickam R, Asija A, Aronow WS: Umeclidinium for treating COPD: an evaluation of pharmacologic properties, safety and clinical use. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 2014 Nov;13: 1555-1561. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
32. Mehta R, Newlands A, Kelleher D, Preece A, Cahn A, Crater G: Safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single doses of GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in patients with COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, Amsterdam, The Netherlands, September 24-28 2011, 38: 138s. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
33. Mehta R, Kelleher D, Preece A, Hughes S, Crater G: Effect of verapamil on systemic exposure and safety of umeclidinium and vilanterol: a randomized and open-label study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013, 2013;8: 159-167. **(nieadekwatna populacja)**
34. Mehta R, Arzoz L, Fayinka S, Preece A, Crater G, Tombs L: Pharmacodynamic and pharmacokinetic performance of two configurations of a new dry powder inhaler developed for administration of umeclidinium. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013, 187: A4360. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
35. Mehta R, Hards K, Kelleher D, Preece A, Tombs L, Brealey N: Effects of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetic properties and tolerability of umeclidinium and vilanterol in inhalational umeclidinium monotherapy and umeclidinium/vilanterol combination therapy: an open-label, nonrandomized study. *Clin Ther* 2014, 2014 Jul 1;36: 1016-1027e2. **(nieadekwatna populacja)**
36. Prat M, Gavald A, Fonquerna S, Miralpeix M: Inhaled muscarinic antagonists for respiratory diseases: A review of patents and current developments (2006-2010). *Expert Opin Ther Pat* 2011, 21: 1543-1573. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
37. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M et al.: Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013, 2013 May;345: 260-270. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
38. Sarai M, Sin D, FitzGerald JM, Aaron S: Long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus either agent alone or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. **(przegląd systematyczny – protokół)**
39. Segreti A, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M: Umeclidinium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2014, 2014 Dec;8: 665-671. **(nieadekwatny rodzaj badania: badanie wtórne)**
40. Spina D: Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014, 2014 Jan;20: 73-86. **(nieadekwatny rodzaj badania: artykuł poglądowy)**
41. Tal-Singer R, Cahn A, Mehta R, Preece A, Crater G, Kelleher D et al.: Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umeclidinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomised studies. *Eur J Pharmacol* 2013, 2013 Feb 15;701: 40-48. **(nieadekwatna interwencja)**
42. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium monotherapy once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013, 187: A2437. **(nieadekwatny rodzaj badania: abstrakt)**
43. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A: Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014, 2014 Jan;43: 72-81. **(nieadekwatny okres obserwacji)**

TIO vs UMEC/VI

1. Umeclidinium and vilanterol for chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2012 (**nieadekwatny rodzaj badania: badanie wtórne**).
2. Church A, Beerah M, Brooks J, Mehta R, Shah P: Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. BMC Pulm Med 2014, 2014 Jan 6;14: 2-14 (**nieadekwatny okres obserwacji**).
3. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G: A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. Respir Med 2012, 2012 Jul;106: 970-979 (**nieadekwatny okres obserwacji**).
4. Tal-Singer R, Cahn A, Mehta R, Preece A, Crater G, Kelleher D et al.: Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umeclidinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomised studies. Eur J Pharmacol 2013, 2013 Feb 15;701: 40-48 (**nieadekwatna interwencja**).
5. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, Beerah M, Mehta R, Gunawan R et al.: Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Pharmacol 2014, 2014 Nov;54: 1214-1220 (**nieadekwatny okres obserwacji**).

GLY vs PL

1. Beeh KM, Singh D, Scala L, Drollmann A: Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial (**nieadekwatny okres obserwacji**).
2. Sechaud R, Renard D, Zhang AL, Motte SL, Drollmann A, Kaiser G: Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2012, 50: 118-128 (**nieadekwatny cel badania**).
3. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R et al.: A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. BMC Pulm Med 2014, 14 (**nieadekwatny okres obserwacji**).
4. Fogarty C, Hattersley H, Di Scala L, Drollmann A. Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. Respir Med. 2011 Mar;105(3):337-42. Epub 2010 Dec 8. (**nieadekwatny okres obserwacji**).
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF et al.: Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013, 1: 199-209 (**nieadekwatna populacja**).

14.6. Ograniczenia i dyskusja

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
4. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorl. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Dostępne online pod adresem: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015. (stan na: listopad 2015).
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc (stan na: listopad 2015 rok).

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia POChP [5], [4]	20
Tabela 2. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (<i>ang. British Medical Research Council</i>) [5], [4],[8]	23
Tabela 3. Test oceny POChP CAT [4].....	23
Tabela 4. Podział zaostrzeń POChP [4].....	24
Tabela 5. Ocena ryzyka zaostrzeń [8].....	25
Tabela 6. Stopnie obturacji [4].....	25
Tabela 7. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2015) [5]	26
Tabela 8. Chorobowość na POChP w Polsce.....	27
Tabela 9. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP	28
Tabela 10. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [4]	33
Tabela 11. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [4]	34
Tabela 12. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne	35
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Incruse® [4].....	37
Tabela 14. Omówienie zidentyfikowanej rekomendacji finansowej dla produktu leczniczego Incruse®	40
Tabela 15. Zestawienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla umeklidynium (Incruse®) stosowanego w POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 05.11.2015 r.)	41
Tabela 16. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w POChP	43
Tabela 17. Zestawienie informacji o lekach zarejestrowanych i refundowanych w Polsce.....	46
Tabela 18. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [46, 48, 47, 49].	47
Tabela 19. Wybrany komparator (technologia refundowana) z uzasadnieniem.....	49
Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Spiriva® [50]	52
Tabela 21. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Seebri Breezhaler® [42]	55
Tabela 22. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	62
Tabela 23. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego	68
Tabela 24. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>Donohue 2013</i>	80
Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Donohue 2013</i>	82
Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Donohue 2013</i>).....	83
Tabela 27. Charakterystyka interwencji (<i>Donohue 2013</i>).....	84

Tabela 28. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych UMEC 62,5 µg vs UMEC/VI 62,5/25 µg (<i>Donohue 2013</i>)	85
Tabela 29. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ podczas 24 tygodniach leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	87
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L wraz z obliczonymi parametrami OR, RB, NNH; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	88
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV ₁ o $\geq 0,1$ L wraz z obliczonym ilorazem szans; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	89
Tabela 32. Różnice średnich zmian: FVC trough po 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	89
Tabela 33. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI po 24 tygodniach leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	90
Tabela 34. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie według wskaźnika TDI po 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	90
Tabela 35. Różnice średnich zmian w zakresie oceny duszności w skali SOBDA; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	91
Tabela 36. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg skali SOBDA podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	91
Tabela 37. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby w trakcie (<i>on-treatment</i>) oraz po leczeniu (<i>post-treatment</i>); UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	92
Tabela 38. Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	93
Tabela 39. Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	93
Tabela 40. Różnica średnich zmian w zakresie poprawy jakości życia wg SGRQ po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	94
Tabela 41. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt.) w jakości życia (SGRQ); UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	94
Tabela 42. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-tyg. okresu leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	96
Tabela 43. Liczby, odsetki oraz iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	96
Tabela 44. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	97
Tabela 45. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	97
Tabela 46. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	98
Tabela 47. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	98
Tabela 48. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	99

Tabela 49. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	99
Tabela 50. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	100
Tabela 51. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz po leczeniu; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>)	102
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), występujących u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; UMEC vs UMEC/VI (<i>Donohue 2013</i>).....	103
Tabela 53. Charakterystyka badań włączonych do analizy (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	104
Tabela 54. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	107
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	109
Tabela 56. Charakterystyka interwencji (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	110
Tabela 57. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; TIO vs UMEC/VI (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	112
Tabela 58. Różnica średnich zmian w wartościach parametru FEV ₁ <i>trough</i> podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	114
Tabela 59. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ <i>peak</i> podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	116
Tabela 60. Różnica średnich zmian wartości parametru AUC _(0-6h) (FEV ₁) podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	117
Tabela 61. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost parametru FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po zastosowaniu leku względem wartości wyjściowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	119
Tabela 62. Wartość RB oraz NNH dla punktu końcowego wzrostu parametru FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas 24 tygodni leczenia. (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	120
Tabela 63. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost parametru FEV ₁ <i>trough</i> o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	121
Tabela 64. Wartość RB oraz NNH dla punktu końcowego wzrostu parametru FEV ₁ <i>trough</i> o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	122
Tabela 65. Różnica średnich zmian wartości parametru FVC <i>trough</i> podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>).....	123
Tabela 66. Różnica średnich końcowych dla punktu nasilenie duszności wg TDI podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>).....	125
Tabela 67. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI. (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	127

Tabela 68. Różnica średnich zmian dla punktu nasilenie duszności wg skali SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	128
Tabela 69. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy ...	130
Tabela 70. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP wraz z obliczonych ilorazem szans podczas 24 tygodni terapii·(<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	131
Tabela 71. Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP podczas 24 tygodni terapii·(<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	133
Tabela 72. Różnica średnich zmian dla punktu końcowego - zastosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>) ...	134
Tabela 73. Różnica średnich zmian dla punktu końcowego: jakość życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	135
Tabela74. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ wraz z obliczonym ilorazem szans podczas 24 tygodni terapii·(<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	137
Tabela 75. Częstość występowania zgonu w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	139
Tabela76. Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	141
Tabela77. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	142
Tabela78. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	144
Tabela79. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	145
Tabela80. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014b, Decramer 2014b</i>)	147
Tabela81. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z wycofania zgody w ciągu 24 tyg. leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	148
Tabela82. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	150
Tabela83. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	152
Tabela84. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	153
Tabela85. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem podczas 7-dniowego okresu obserwacji (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	154
Tabela 86. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ trough podczas terapii trwającej 24 tygodnie (UMEC vs TIO)	157
Tabela 87. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ peak podczas terapii trwającej 24 tygodnie (UMEC vs TIO)	158
Tabela 88. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian wartości parametru AUC _(0-6h) (FEV ₁) podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)	158

Tabela 89. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia wzrostu FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	159
Tabela 90. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia wzrostu FEV ₁ <i>trough</i> o $\geq 0,1$ L podczas 24 tygodni terapii; UMEC vs TIO	160
Tabela 91. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego - natężona pojemność życiowa (FVC <i>trough</i>) podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO).....	160
Tabela 92. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian końcowych dla punktu końcowego – natężenie duszności wg TDI podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)	161
Tabela 93. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	161
Tabela 94. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – ocena duszności wg skali SOBDA podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)	162
Tabela 95. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg SOBDA podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	163
Tabela 96. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	163
Tabela 97. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –HR wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	164
Tabela 98. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – stosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO).....	165
Tabela 99. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian dla punktu końcowego – jakość życia pacjentów wg SGRQ podczas 24 tyg. leczenia (UMEC vs TIO)	165
Tabela 100. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej –iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia w skali SGRQ podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO).....	166
Tabela 101. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	166
Tabela 102. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	167
Tabela 103. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	168
Tabela 104. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	168
Tabela 105. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu naruszenia protokołu podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO).....	169
Tabela 106. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu wystąpienia założonych kryteriów podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO).....	169
Tabela 107. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans utraty pacjentów z powodu wycofania zgody podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO).....	170
Tabela 108. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni terapii (UMEC vs TIO)	171

Tabela 109. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia (UMEC vs TIO)	171
Tabela 110. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24 tygodni leczenia (UMEC vs TIO).....	172
Tabela 111. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa–iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 24 tygodniach leczenia (UMEC vs TIO)	173
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Donohue 2013</i>)	176
Tabela 113. Charakterystyka interwencji (<i>Donohue 2013</i>).....	177
Tabela 114. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych: UMEC 62,5µg vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	177
Tabela 115. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV ₁ podczas 24 tygodni leczenia (<i>Donohue 2013</i>).....	180
Tabela 116. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L wraz z obliczonymi parametrami; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	181
Tabela 117. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost FEV ₁ o $\geq 0,1$ L wraz z obliczonymi parametrami; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	182
Tabela 118. Różnice średnich zmian: <i>trough</i> FVC podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	182
Tabela 119. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI (TDI <i>focal score</i>) po 24 tygodniach leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	183
Tabela 120. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stopnia duszności według wskaźnika TDI po 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	184
Tabela 121. Różnice średnich zmian w zakresie oceny duszności w skali SOBDA; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	185
Tabela 122. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SOBDA po 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	185
Tabela 123. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby w trakcie leczenia (<i>on-treatment</i>) oraz po leczeniu (<i>post-treatment</i>); UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	186
Tabela 124. Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	187
Tabela 125. Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych (salbutamolu) podczas 24 tyg. okresu leczenia względem wartości wyjściowych; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	187
Tabela 126. Różnica średnich zmian oraz różnica średnich końcowych w zakresie poprawy jakości życia (SGRQ) podczas 24 tyg. leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	188
Tabela 127. Liczby, odsetki oraz iloraz szans, korzyść względna oraz NNT dla punktu końcowego: poprawa jakości życia wg SGRQ; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>).....	188
Tabela 128. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-tyg. okresu leczenia; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	190
Tabela 129. Liczby, odsetki oraz iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	190
Tabela 130. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC vs PL (<i>Donohue 2013</i>)	191

Tabela 131. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia; UMEC vs PL (Donohue 2013).....	191
Tabela 132. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu; UMEC vs PL (Donohue 2013)	192
Tabela 133. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów; UMEC vs PL (Donohue 2013)	192
Tabela 134. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody; UMEC vs PL (Donohue 2013)	193
Tabela 135. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs PL (Donohue 2013)	193
Tabela 136. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych; UMEC vs PL (Donohue 2013)	194
Tabela 137. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie oraz po leczeniu; UMEC vs PL (Donohue 2013).....	196
Tabela 138. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs); UMEC vs PL (Donohue 2013)	197
Tabela 139. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla porównania GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	198
Tabela 140. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	202
Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	205
Tabela 142. Charakterystyka interwencji (GLOW 2, SHINE, GLOW 1).....	207
Tabela 143. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych: UMEC 62,5µg vs PL (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	209
Tabela 144. Różnica średnich końcowych wartości parametru FEV₁ trough podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	211
Tabela 145. Różnica średnich końcowych wartości parametru FVC trough po 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	212
Tabela 146. Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	214
Tabela 147. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	215
Tabela 148. Wartość RB oraz NNT dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	217
Tabela 149. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia zaostrzenia choroby podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, SHINE)	218
Tabela 150. Wartość RR oraz NNT dla punktu końcowego zaostrzenia POChP podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, SHINE).....	219
Tabela 151. Hazard względny czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 7)	220
Tabela 152. Różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych podczas 26 tyg. okresu leczenia względem wartości wyjściowych; GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	221
Tabela 153. Jakość życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).....	223

Tabela 154. Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	224
Tabela 155. Wartość RB oraz NNT dla punktu końcowego poprawa jakości życia wg SGRQ podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	226
Tabela 156. Częstość występowania zgonu w ciągu 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)...	228
Tabela 157. Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	230
Tabela 158 Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania ogółem dla 26-tygodniowego okresu leczenia; GLY vs PL (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	231
Tabela 159. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	232
Tabela 160. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	234
Tabela 161 Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	235
Tabela 162. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	236
Tabela 163. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	238
Tabela 164. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	240
Tabela 165. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 26 tyg. leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	242
Tabela 166. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wartości parametru FEV₁ trough podczas terapii trwającej od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)	245
Tabela 167. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wartości parametru FVC trough podczas leczenia trwającego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY).....	245
Tabela 168. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych w zakresie nasilenia duszności wg wskaźnika TDI podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)	246
Tabela 169. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY).....	247
Tabela 170. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY)	247
Tabela 171. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – hazard względny wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP podczas leczenia wynoszącego od 24 do 26 tyg. (UMEC vs GLY).....	248
Tabela 172. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich zmian w częstości stosowania leków ratunkowych podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)	249
Tabela 173. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – różnica średnich końcowych wg SGRQ podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY).....	249

Tabela 174. Wyniki dla pośredniej analizy skuteczności klinicznej – iloraz szans wystąpienia poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 24- 26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)	250
Tabela 175. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY)	251
Tabela 176. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24-26 tygodni terapii (UMEC vs GLY).....	251
Tabela 177. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)	252
Tabela 178. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY).....	253
Tabela 179. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY).....	253
Tabela 180. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY).....	254
Tabela 181. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY)	254
Tabela 182. Wyniki dla pośredniej analizy bezpieczeństwa– iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 24-26 tyg. leczenia (UMEC vs GLY).....	255
Tabela 183. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Incruse® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3].....	257
Tabela 184. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [3]	259
Tabela 185. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [3]	260
Tabela 186. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (NCT02207829/ID201316)	264
Tabela 187. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg (NCT02207829/ID201316)	265
Tabela 188. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg (NCT02207829/ID201316)	267
Tabela 189. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (NCT02236611/201315).....	268
Tabela 190. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 62,5 µg vs GLY 50 µg (NCT 02236611/ID201315)	269
Tabela 191. Charakterystyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji	272
Tabela 192. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (Maltais 2014A, Maltais 2014B, Trivedi 2014)	275

Tabela 193. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem: UMEC 62,5 µg vs PL (Maltais 2014A, Maltais 2014B, Trivedi 2014)	276
Tabela 194. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (Maltais 2014A, Maltais 2014B, Trivedi 2014).....	277
Tabela 195. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz interwencji (Donohue 2014).....	280
Tabela 196. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa; UMEC 125µg vs PL (Donohue 2014).....	281
Tabela 197. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; UMEC 62,5 µg vs PL (Maltais 2014A, Maltais 2014B, Trivedi 2014).....	283
Tabela 198. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NCT01772134, NCT01772147)	286
Tabela 199. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań NCT 01772134, NCT 01772147	287
Tabela 200. Charakterystyka interwencji (NCT 01772134, NCT 01772147).....	288
Tabela 201. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (NCT 01772134, NCT 01772147)	288
Tabela 202. Różnica średnich zmian wartości parametru FEV₁ trough podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	289
Tabela 203. Różnica średnich zmian w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147).....	291
Tabela 204. Różnica średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147).....	292
Tabela 205. Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	294
Tabela 206 Parametr NNT dotyczący częstości występowania utraty pacjentów z badania ogółem dla 12-tygodniowego okresu leczenia UMEC+FLU/SAL vs PL+FLU/SAL.....	295
Tabela 207. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	296
Tabela 208. Częstość występowania utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	297
Tabela 209. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147).....	299
Tabela 210 Parametr NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia UMEC+FLU/SAL vs PL+FLU/SAL.....	300
Tabela 211. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tyg. leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147).....	300
Tabela 212. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych (stan wyszukiwania do dn. 05.11.2015 r.)	310
Tabela 213. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych leku Incruse® (umeklidynium) we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (stan wyszukiwania do dn. 05.11.2015 r.)	311
Tabela 214. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP [41]	312

Tabela 215 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)	320
Tabela 216 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i>.....	321
Tabela 217.....	321
Tabela 218 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i>.....	322
Tabela 219. Strategia wyszukiwania badań wtórnych - baza CRD	322
Tabela 220. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych– Medline (baza <i>PubMed</i>)	323
Tabela 221 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i>.....	323
Tabela 222. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase	324
Tabela 223. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – Medline (baza PubMed)	325
Tabela 224. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i>.....	326
Tabela 225. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase	327
Tabela 226. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	330
Tabela 227. Ocena wiarygodności badania <i>Donohue 2013</i>	331
Tabela 228. Ocena wiarygodności badania <i>Decramer 2014a</i>	331
Tabela 229. Ocena wiarygodności badania <i>Decramer 2014b</i>	332
Tabela 230. Ocena wiarygodności badania <i>Maleki-Yazdi 2014</i>	332
Tabela 231. Ocena wiarygodności badania <i>GLOW 1</i> dla porównania GLY vs PL	333
Tabela 232. Ocena wiarygodności badania <i>GLOW 2</i> dla porównania GLY vs PL	333
Tabela 233. Ocena wiarygodności badania <i>GLOW 7</i> dla porównania GLY vs PL	334
Tabela 234. Ocena wiarygodności badania <i>SHINE</i>	334
Tabela 235. Ocena wiarygodności badania <i>Maltais 2014A</i>	335
Tabela 236. Ocena wiarygodności badania <i>Maltais 2014B</i>	335
Tabela 237. Ocena wiarygodności badania <i>Trivedi 2014</i>.....	336
Tabela 238. Ocena wiarygodności badania <i>Donohue 2014</i>	336
Tabela 239. Ocena wiarygodności badania <i>NCT01772134</i>	337
Tabela 240. Ocena wiarygodności badania <i>NCT01772147</i>	337

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ trough podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	115
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV ₁ peak podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	117
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego AUC _(0-6h) (FEV ₁) podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	118
Wykres 4. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia wzrostu parametru FEV ₁ o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	120
Wykres 5. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia wzrostu parametru FEV ₁ trough o $\geq 0,1$ L po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	122
Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FVC trough podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	124
Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 24 tygodniach leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	126
Wykres 8. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	127
Wykres 9. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego nasilenie duszności wg skali SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	129
Wykres 10. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SOBDA podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b</i>)	130
Wykres 11. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzenia choroby podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	132
Wykres 12. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	135
Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego - jakość życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	137
Wykres 14. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	138
Wykres 15. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zgonu podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	140
Wykres 16. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	142
Wykres 17. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 24 tygodni leczenia (<i>Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014</i>)	143

Wykres 18. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014).....	145
Wykres 19. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)	146
Wykres 20. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia założonych kryteriów podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b).....	148
Wykres 21. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu wycofania zgody podczas 24 tygodni leczenia (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)	149
Wykres 22. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)	151
Wykres 23. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu (Decramer 2014a, Decramer 2014b)	152
Wykres 24. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014)	154
Wykres 25. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po leczeniu (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014).....	155
Wykres 26. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ trough po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	212
Wykres 27. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FVC trough po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	213
Wykres 28. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	215
Wykres 29. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg TDI podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	217
Wykres 30. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zaostrzeń POChP podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, SHINE).....	219
Wykres 31. Metaanaliza różnicy średnich zmian w częstości stosowania terapii ratunkowej podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	222
Wykres 32. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego jakość życia wg SGRQ po 26 tygodniach leczenia (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE)	224
Wykres 33. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości życia wg SGRQ ...	226
Wykres 34. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	229
Wykres 35. Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania ogółem podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	231
Wykres 36. Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	233
Wykres 37. Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE).....	235

Wykres 38. Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu naruszenia protokołu badania podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	237
Wykres 39. Metaanaliza liczby pacjentów, utraconych z badania z powodu wycofania zgody podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	239
Wykres 40. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	241
Wykres 41. Metaanaliza liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas 26 tygodni leczenia (GLOW 1, GLOW 7, SHINE)	243
Wykres 42. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego FEV₁ trough podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	290
Wykres 43. Metaanaliza różnicy średnich zmian w liczbie dni bez stosowania terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	291
Wykres 44. Metaanaliza różnicy średnich zmian dla punktu końcowego stosowanie terapii ratunkowej podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	293
Wykres 45. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	295
Wykres 46. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	297
Wykres 47. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	298
Wykres 48. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	299
Wykres 49. Metaanaliza ilorazów szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas 12 tygodni leczenia (NCT 01772134, NCT 01772147)	301
Wykres 50. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla wnioskowanej interwencji: UMEC (QUOROM)	329