

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej dla leku
Seebri Breezhaler[®] w podtrzymującym
leczeniu rozszerzającym oskrzela,
stosowanym w celu złagodzenia objawów
choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą
obturacyjną chorobą płuc (POChP)



©

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	9
2. INDEKS SKRÓTÓW	10
3. STRESZCZENIE	14
4. METODYKA	21
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	21
4.2. Pytanie kliniczne	23
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	23
4.4. Metody identyfikacji badań	25
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	25
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	26
4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	28
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	29
4.6. Ocena jakości danych	30
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	30
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	31
4.7. Analiza ilościowa	32
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	32
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	32
4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń	33
4.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	33
4.8. Metaanaliza statystyczna	33
4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	33
4.8.2. Analiza heterogeniczności	34
4.8.3. Wybór modelu oceny efektu	35
4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W PODTRZYMUJĄCYM LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POChP W STOPNIU OD UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO	37
5.1. Opis heterogeniczności metodologicznej	39
5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	40
5.3. Charakterystyka interwencji	43
5.4. Opis heterogeniczności klinicznej	44
5.5. Skuteczność kliniczna	45
5.5.1. Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough“)	46

5.5.1.1.	Trough FEV₁ po 26 tyg.	47
5.5.1.2.	Maksymalna wartość FEV₁ (peak FEV₁)	48
5.5.1.3.	FEV₁ 5 i 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku	49
5.5.2.	Pole pod krzywą AUC (FEV₁)	50
5.5.3.	Nasilenie duszności według wskaźnika TDI	51
5.5.3.1.	Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 26 tyg.	52
5.5.4.	Jakość życia wg SGRQ	53
5.5.4.1.	Jakość życia wg SGRQ po 26 tyg.	54
5.5.5.	Zaostrzenia POChP	55
5.5.6.	Zastosowanie leczenia doraźnego	56
5.5.7.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)	56
5.6.	Bezpieczeństwo	57
5.6.1.	Ocena bezpieczeństwa po 26 tygodniach (SHINE)	58
5.6.1.1.	Zgony	58
5.6.1.2.	Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych	58
5.6.1.3.	Poważne działania niepożądane	59
5.6.1.4.	Działania niepożądane pogrupowane wg ciężkości	60
5.6.1.5.	Działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	61
5.6.1.6.	Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)	61
5.6.1.7.	Działania niepożądane występujące u ≥ 2% pacjentów	62
5.6.2.	Ocena bezpieczeństwa po 52 tygodniach (GLOW 2)	63
5.6.2.1.	Zgony	63
5.6.2.2.	Rezygnacje z badania	63
5.6.2.3.	Poważne działania niepożądane	64
5.6.2.4.	Działania niepożądane	65
5.6.2.5.	Nieprawidłowości w EKG	67
6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W PODTRZYMUJĄCYM LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POChP W STOPNIU CIĘŻKIM ORAZ BARDZO CIĘŻKIM	69
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	69
6.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	70
6.3.	Charakterystyka interwencji	74
6.4.	Efektywność kliniczna	75
6.4.1.	Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)	75
6.4.2.	Klinicznie istotna poprawa jakości życia w skali SGRQ	76
6.4.3.	Zaostrzenia POChP ogółem	77
6.4.4.	Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	78
6.4.5.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)	79

6.5. Bezpieczeństwo	79
6.5.1. Zgony	80
6.5.2. Rezygnacje z leczenia ogółem	80
6.5.3. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych	81
6.5.4. Rezygnacje z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia	82
6.5.5. Poważne działania niepożądane	82
6.5.6. Działania niepożądane pogrupowane wg ciężkości	85
6.5.7. Działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	86
6.5.8. Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)	86
6.5.9. Działania niepożądane ogółem oraz pozostałe działania niepożądane	87
7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	90
7.1. Cel	90
7.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	90
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Seebri Breezhaler®	91
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA	96
7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA	96
7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL	96
7.7. Częstość występowania zaostrzeń POChP oraz hospitalizacji	97
7.8. PSUR (Periodic Safety Update Report)	97
7.9. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	97
7.10. Sechaud 2012 [11]	98
7.10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	99
7.10.2. Charakterystyka interwencji	100
7.10.3. Bezpieczeństwo	101
7.11. GLOW 3 [12], Fogarty 2011 [13], Verkindre 2010 [14], Arievich 2012 [15]	102
7.11.1. Charakterystyka wyjściowa populacji	107
7.11.2. Charakterystyka interwencji	113
7.11.3. Bezpieczeństwo	114
7.11.3.1. Zgony	114
7.11.3.2. Rezygnacje z badania	115
7.11.3.3. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane	116
7.11.3.4. Działania niepożądane ogółem	117
7.11.3.5. Działania niepożądane	118
7.11.3.6. Parametry życiowe, wyniki laboratoryjne	121
7.11.3.7. Tolerancja wysiłku	121
7.12. GLOW 1 [16], SHINE [20]	122
7.12.1. Opis heterogeniczności metodologicznej	125
7.12.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	126

7.12.3. Charakterystyka interwencji	128
7.12.4. Opis heterogeniczności klinicznej	129
7.12.5. Bezpieczeństwo	129
7.12.5.1. Zgony	130
7.12.5.2. Rezygnacje z leczenia	132
7.12.5.3. Poważne działania niepożądane ogółem	135
7.12.5.4. Poważne działania niepożądane	137
7.12.5.5. Działania niepożądane ogółem	138
7.12.5.6. Działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem ..	139
7.12.5.7. Działania niepożądane pogrupowane wg ciężkości	140
7.12.5.8. Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)	140
7.12.5.9. Działania niepożądane	141
7.12.5.10. Pozostałe działania niepożądane	149
7.12.5.11. Nieprawidłowości w EKG	150
7.13. GLOW 2 [17]	151
7.13.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	152
7.13.2. Charakterystyka interwencji	153
7.13.3. Bezpieczeństwo	154
7.13.3.1. Zgony	154
7.13.3.2. Rezygnacje z badania	155
7.13.3.3. Poważne działania niepożądane	156
7.13.3.4. Działania niepożądane	157
7.13.3.5. Nieprawidłowości w EKG	159
8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	160
9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE	175
10. WNIOSKI	184
10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	184
10.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	186
11. OGRANICZENIA	189
11.1. Ograniczenia wyników	189
12. Dyskusja	191
12.1. Wyszukiwanie	191
12.2. Wybór komparatora	192
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	192
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	193
12.5. Dyskusja z przeglądami	194
12.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej	198

12.6.1. Wyniki	198
13. ZAŁĄCZNIKI	199
13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	199
13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	200
13.3. Diagram wyszukiwania publikacji	203
13.4. Opis arkusza Jadad	204
13.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	204
13.5. Formularze ekstrakcji danych	209
13.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	209
13.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	210
13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	211
13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	212
13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	213
13.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	214
14. PIŚMIENNICTWO	215
14.1. Badania włączone do analizy głównej	215
14.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	216
14.3. Ograniczenia i dyskusja	217
14.4. Badania wyłączone z analizy głównej	217
15. SPIS TABEL	220
16. SPIS WYKRESÓW	225

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
Ae₀₋₂₄	ilość leku wydalana wraz z moczem w czasie do 24h
AEs	działania niepożądane (<i>adverse events</i>)
AUC	pole pod krzywą (<i>area under the curve</i>)
AUC_(t1 - t2)	pole pod krzywą określone w czasie od t1 do t2
bd	brak danych
BMI	współczynnik masy ciała (<i>body mass index</i>)
C_{max}	maksymalne stężenie
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CL_R	klirens nerkowy
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
COAD	<i>Chronic Obstructive Airway Disease</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
d	dość
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EED	<i>Economic Evaluation Database</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>)
etc.	i tak dalej (<i>et cetera</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>
h	godzina (<i>hour</i>)
HR	hazard względny (<i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
ICS	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 antagonistę muskarynowy (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
min.	minuta

mL	mililitr (10^{-3} L)
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
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
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

QT	czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca
QT_c	skorygowana wartość długości odstępu QT
QUOROM	diagram wyszukiwania publikacji
SAMA	krótkodziałający antagonist muskarynowy (<i>short-acting muscarinic antagonist</i>)
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii (<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SDDPI	inhalator proszkowy pojedynczej dawki (<i>Single Dose Dry Powder Inhaler</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>)
t_{1/2}	czas półtrwania
t_{1/2,acc}	efektywny czas półtrwania
t_{max}	czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia
TDI	przejściowy indeks duszności (<i>Transition Dyspnea Index</i>)
TIO	tiotropium
tj.	to jest
tyg.	tygodnie
twz.	tak zwany
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
µg	mikrogram (10 ⁻⁶ gram)
W_{max}	wydolność fizyczna (<i>maximal workload</i>)
wg	według
w/w	wyżej wymieniony
vs	<i>versus</i>

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie glikopironiowego bromku w dawce 50 µg wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo w porównaniu do tiotropium stosowanego w dawce 18 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik

do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

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

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. 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 (*evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.5.7.*

Analiza efektywności klinicznej glikopironiowego bromku w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie typu RCT, w którym porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) oraz placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (*GLOW 2*).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *www.clinicaltrials.gov* odnaleziono jedną zakończoną randomizowaną próbę kliniczną *NCT 01202188 (SHINE)*.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji nie jest brak leczenia czyli placebo oraz QVA149.

W związku z powyższym, analizę efektywności klinicznej glikopironiowego bromku (GLY) przeprowadzono w porównaniu z leczeniem aktywnym, czyli tiotropium (TIO).

██
██
██
██
██
██
██

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 2* leczenie trwało 52-tygodnie, ██████████

██

Należy podkreślić, iż autorzy badania *GLOW 2* przeprowadzili ocenę skuteczności klinicznej

porównywanych opcji terapeutycznych (GLY vs TIO) z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji: po pierwszym dniu, 12, 26 i 52-gim tygodniu leczenia.

Po uwzględnieniu okresów leczenia oraz przeanalizowaniu metodologii obu badań (GLOW 2 i SHINE) autorzy przeglądu zdecydowali się na

przeprowadzenie metaanalizy wyników pochodzących z badania GLOW 2 z wynikami uzyskanymi w próbie klinicznej SHINE [REDACTED]

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych wyniki przedstawiono osobno dla każdego z badań z uwzględnieniem poszczególnych okresów obserwacji.

Skuteczność kliniczna [GLOW 2, SHINE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo [GLOW 2, SHINE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej glikopironiowego bromku w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna [SPARK]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo [SPARK]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że glikopironiowy bromek stosowany w postaci wziewnej w dawce 50 µg jest lekiem bardzo

dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla leku Seebri Breezhaler® do często występujących działań

niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: zapalenie części nosowej gardła, suchości błony śluzowej jamy ustnej, bezsenność, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego 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.

Zgodnie z informacją otrzymaną od Firmy Zlecającej, nie powstał jeszcze Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa dla preparatu Seebri Breezhaler® (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR).

W oparciu o informacje dostępne na stronie FDA należy podkreślić, iż glikopirołan (*glycopyrrolate*) jest cząsteczką od wielu lat stosowaną w anestezjologii.

Niniejsza cząsteczka została dopuszczona do stosowania w formie doustnej 08-11-1961 roku, natomiast w formie dożyłnej 02-06-1975 roku oraz jest aktualnie stosowana w praktyce klinicznej.

Na przestrzeni wielu lat, podczas których stosowano glikopirołan nie pojawiło się względem niego żadne krytyczne ostrzeżenie, co może stanowić przesłankę do tego żeby wnioskować o korzystnym profilu jego bezpieczeństwa.

Mając powyższe na uwadze niniejsza cząsteczka charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa potwierdzonym podczas wieloletniej praktyki klinicznej.

[Redacted text block]

WNIOSKI

Oceniana interwencja, glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP.

[Redacted text block]

Analiza statystyczna dla 52-tygodniowego okresu leczenia przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania GLOW 2 dotyczące porównania GLY 50 µg vs PL wykazała istotności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji w ocenie bakteryjnych oraz wirusowych infekcji dróg oddechowych.

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza statystyczna (GLY vs PL) dla 26-tygodniowego okresu obserwacji jedynie w oparciu o 1 badanie GLOW 1 wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie takich poważnych działań niepożądanych jak: infekcje górnych dróg oddechowych oraz niedokrwienia mięśnia sercowego. W ramach przeprowadzonej analizy (GLOW 1) wykazano również istotności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej (placebo) w zakresie nieprawidłowości w EKG, a mianowicie istotnego wydłużenia odcinka QTc oznaczonego metodą Fridericia. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych we wszystkich włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa eksperymentach nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Podsumowując, leczenie pacjentów z POChP preparatem Seebri Breezhaler® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

W dniu 28.09.2012 r. Europejska Agencja ds. Oceny Leków wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu na terenie Unii Europejskiej preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania Seebri Breezhaler®, wytyczne postępowania klinicznego oraz cel refundacyjny adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.

Dorośli pacjenci z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego

W oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego GLOW 2 należy wnioskować, iż zarówno bromek glikopironiowy, jak również tiotropium w relacji do PL są wysoce skuteczne oraz bezpieczne u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów POChP.

Zastosowanie terapii glikopironiowym bromkiem (GLY) oraz tiotropium (TIO) w porównaniu do placebo wykazuje znaczące korzyści w zakresie parametrów oddechowych FEV₁ podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

Oceniane opcje interwencyjne (GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczność w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przy najniższym stężeniu leku *trough* FEV₁ po pierwszym dniu leczenia oraz podczas 12, 26 oraz 52-tygodniowej terapii.

Należy podkreślić, iż leczenie GLY jest skuteczniejsze w porównaniu do tiotropium w zakresie:

- maksymalnej wartości *peak* FEV₁ po pierwszym dniu terapii oraz w 26-tyg. okresie leczenia;
- FEV₁ 5 i 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku;

Zarówno GLY, jak również TIO redukuje w porównaniu do PL ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby w przebiegu POChP podczas 52 tyg. leczenia. Iloraz częstości wystąpienia zaostrzeń POChP wśród pacjentów leczonych GLY vs PL jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY ($p = 0,003$). Dla porównania TIO vs PL uzyskana w zakresie ocenianego punktu końcowego różnica jest nieistotna statystycznie ($p = 0,179$).

Częstość zastosowania leczenia doraźnego z powodu nasilenia objawów choroby w obu ocenianych grupach terapeutycznych (GLY vs TIO)

jest porównywalna (52 tyg.). Pomiedzy grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w średniej końcowej liczbie dni podczas których konieczne było zastosowanie terapii doraźnej podczas 26-tyg. leczenia.

W relacji do placebo, leczenie GLY, jak również TIO prowadzi do uzyskania klinicznie istotnej poprawy w zakresie kontroli duszności według wskaźnika TDI (GLOW 2).

Pomiedzy ocenianymi grupami pacjentów (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie, jak również klinicznie różnic w nasileniu duszności wg wskaźnika TDI. Oba leki są tak samo skuteczne w zakresie kontroli duszności w przebiegu POChP zarówno podczas 12, 26, jak również 52 tygodni leczenia.

Leczenie GLY oraz TIO istotnie poprawia jakość życia pacjentów ocenianą wg kwestionariusza SGRQ względem PL podczas 52-tyg. leczenia. Pomiedzy grupami GLY vs TIO nie obserwowano istotnych klinicznie oraz statystycznie różnic w obszarze jakości życia pacjentów ocenianej wg SGRQ.

Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (GLY vs TIO) jest zbliżony. Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów, rezygnacji z badania, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych, nieprawidłowości w EKG, łagodnych lub umiarkowanych oraz ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych.

Najczęściej występującym poważnym działaniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP (3,6% w grupie GLY i 4,9% w grupie TIO) [GLOW 2].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem GLY oraz TIO podczas 26 i 52 tyg. terapii należą: nasilające się objawy POChP, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych. Autorzy badania GLOW 2 odnotowali, iż wystąpienie następujących punktów końcowych: zgony oraz migotanie przedsionków nie było związane z zastosowanym leczeniem.

Profil bezpieczeństwa GLY podawanego raz na dobę w dawce 50 µg obserwowany w badaniu GLOW 2 jest zgodny z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa leku GLY i jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa tiotropium. Zdarzenia niepożądane, charakterystyczne dla grupy leków antymuskarynowych, takie jak suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu, czy infekcje dróg moczowych, występowały z niską częstością we wszystkich badanych grupach pacjentów. Podsumowując, GLY w dawce 50 µg raz na dobę było dobrze tolerowane w okresie terapii, trwającym 52 tygodnie.

Dorośli pacjenci z POChP w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
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 umożliwiła 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).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

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 [4].

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* [5].

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.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®) w dawce 50 µg wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo w stosunku do tiotropium stosowanym w dawce 18 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

- **populacja:** dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP);
- **interwencja:** glikopironiowy bromek stosowany w dawce 50 µg;
- **komparator:** tiotropium w dawce 18 µg /dobę¹;
- **punkty końcowe:** wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, maksymalna wartość FEV₁ (*peak FEV₁*), FEV₁ 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku, pole pod krzywą AUC (FEV₁), nasilenie duszności wg wskaźnika TDI, jakość życia wg SGRQ, zaostrzenia POChP, zastosowanie leczenia doraźnego, stopień dyscypliny

¹ Odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji są również długodziałające wziewne β₂-mimetyki. Jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną GLY w porównaniu z preparatami z grupy LABA.

terapeutycznej, zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, nieprawidłowości w EKG;

- badania *head-to-head* typu RCT;
- okres obserwacji > 3 miesięcy;
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów nadesłanych przez Firmę Zlecającą.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: bromek glikopironiowy stosowany w dawce innej niż 50 µg;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Seebri Breezhaler®, populacja, która ze względu na swoją charakterystykę może nie stanowić dobrego przykładu dla przenoszenia wniosku na warunki polskie (np. inna rasa, nieadekwatny profil demograficzny);
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- krótki okres obserwacji wynoszący < 3 miesięcy;
- brak RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

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.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania *head-to-head* porównujące m.in. glikopironiowy bromek z tiotropium (*SHINE*, *GLOW 2: Kerwin 2012*, *SPARK: Wedzicha 2013*). [REDACTED]

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne typu *crossover*, w którym porównano efektywność kliniczną GLY vs TIO podczas krótkoterminowej, 7-dniowej terapii.

Ze względu na krótki okres obserwacji wyniki niniejszej próby klinicznej zostały uwzględnione w osobnych rozdziałach analizujących dodatkową, krótkoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo GLY vs TIO.

Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział 3.3 *Ocena bezpieczeństwa*) [1] kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich

i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. A zatem, badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale oceniające bezpieczeństwo stosowania Seebri Breezhaler® zostały uwzględnione w Rozdziale 7: „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono:

- publikacje RCT oceniające krótko-, średnio- oraz długoterminowe bezpieczeństwo GLY stosowanego w dawce 50 µg vs PL.

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. 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 bromek glikopironiowy (Seebri Breezhaler®).

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:

- 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 publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 27-05-2013 r. 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.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O, J.J.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (I.K.).

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

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Carter 2013, Ulrik 2012*). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 12.5 „*Dyskusja z przeglądami*”.

4.4.2. 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

specyfikacji każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

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

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących 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). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O. oraz J.J.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.K.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 27-05-2013r. 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 „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

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 (I.C-O. i J.J.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (I.K.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 312 publikacji (*Pubmed*: 35, *Embase*: 203, *Cochrane*: 41, *CRD*: 1, *clinicaltrials.gov*: 26, inne: 6²), z których wyodrębniono trzy badania RCT (*SHINE*, *GLOW 2*, *SPARK*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (NVA 237) przeszukano rejestr badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „NVA 237”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*) odnaleziono łącznie 26 badań: 9 otwartych i 17 zamkniętych prób klinicznych. Spośród badań otwartych, odnaleziono 7 prób klinicznych na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*) oraz 2 próby kliniczne z nierozpoczętym jeszcze procesem rekrutacji (*not yet recruiting*). Natomiast wśród badań zamkniętych wymieniono: 9 zakończonych prób klinicznych (*completed*) oraz 8 zakończonych prób klinicznych z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie próby kliniczne będącą na etapie rekrutacji pacjentów (*NCT01697696*, *NCT01513460*) oraz dwie zakończone (nieopublikowane) próby kliniczne (*NCT01613326*, *NCT01202188*) spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe dane dotyczące odnalezionej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

² Materiały konferencyjne otrzymane od firmy zlecającej wykonanie analizy

Tabela 1.
Charakterystyka badań nieopublikowanych spełniających predefiniowane kryteria włączenia według PICO (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2013 r.)

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01697696	<i>Long Term Safety Study of NVA237 vs QAB149 in COPD Patients</i>	POChP	NVA237 vs QVB149 vs placebo	RCT, double blind	rekrutacja
NCT01513460	<i>Efficacy, Tolerability and Safety of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP	NVA237 vs tiotropium vs placebo	RCT, double blind	rekrutacja
NCT01613326	<i>Efficacy, Safety, and Tolerability of NVA237 Compared to Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GLOW5)</i>	POChP	NVA237 vs tiotropium vs placebo tiotropium vs placebo NVA237 vs salbutamol/ albuterol	RCT, double blind	zakończone
NCT01202188	<i>A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE)</i>	POChP	QVA149 vs NVA237 vs QVB149 vs tiotropium vs placebo	RCT, double blind	zakończone

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę odnalezienia protokołów powyższych eksperymentów na stronie Firmy Zlecającej. Dodatkowo, kontaktowano się z Firmą Zlecającą celem uzyskania dostępu do wyników z ww. badań.

Firma Zlecająca udostępniła autorom wykonującym raport protokół z wynikami do nieopublikowanego badania SHINE [REDACTED]

4.5. 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;
- 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.

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

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. 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 [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

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 istotnych);
- 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 badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [6].

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 AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.6.2. 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).

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.5.7.

4.7.2. 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 [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

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

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

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.

4.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

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.

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

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

Do bezpośredniego obliczenia parametru *HR* wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości *HR* obliczone przez autorów badań.

4.8. Metaanaliza statystyczna

4.8.1. 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 [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy

badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu 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.

4.8.2. Analiza heterogeniczności

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

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2, 7]. 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.

4.8.3. 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 [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 8].

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.

4.8.4. 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 [2]. 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 pół 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. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W PODTRZYMUJĄCYM LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POChP W STOPNIU OD UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) oraz placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (GLOW 2).

Ponadto, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov odnaleziono jedną zakończoną próbę kliniczną NCT 01202188 (SHINE).

Protokół odnalezionej próby klinicznej został udostępniony przez firmę zlecającą wykonanie analizy. Po przeanalizowaniu metodologii badania, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie protokołu badania SHINE do analizy głównej niniejszego przeglądu.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji nie jest brak leczenia czyli placebo oraz QVA149.

W związku z powyższym, analizę efektywności klinicznej glikopironiowego bromku (GLY) przeprowadzono w porównaniu z leczeniem aktywnym, czyli tiotropium (TIO).

A zatem, autorzy przeglądu nie zdecydowali się na przedstawienie charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz charakterystyki interwencji wśród osób losowo zakwalifikowanych do grupy QVA 149, QAB 149 oraz placebo (porównanie GLY z PL zostało przedstawione w Rozdziale 7: „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”).

Podsumowując, ze względu na przedmiot analizy, dostępne dane oraz wytyczne postępowania klinicznego ocenę efektywności klinicznej dla GLY przeprowadzono w porównaniu z TIO, gdyż placebo oraz QVA149 nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji.

Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

Autorzy badania *GLOW 2* nie przedstawili informacji dotyczących szacowania wielkości próby.

[Redacted text block]

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania włączone do analizy otrzymały 4 punkty w skali Jadad, co oznacza, iż badania cechuje wysoka wiarygodność.

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *GLOW 2* oraz *SHINE* przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *GLOW 2* oraz *SHINE*

<i>GLOW 2 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<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 $< 70\%$.
Kryteria wyłączenia	<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 stwierdzone w wywiadzie;

GLOW 2 (II A)	
	<ul style="list-style-type: none"> • 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; • Przeciwwskazanie do stosowania tiotropium lub ipratropium lub stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane w związku z inhalacją antycholinergicami.
SHINE (II A)	
Kryteria włączenia	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia**	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania GLOW 2 oraz SHINE przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (GLOW 2)

Parametr	GLOW 2 (II A)	
	GLY 50 µg	TIO 18 µg
Liczebność populacji, N	525	267
Średni wiek w latach, (SD)	63,5 (9,1)	63,9 (8,2)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	339 (64,6)
	Kobiety	168 (62,9)
		186 (35,4)
		99 (37,1)

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr		GLOW 2 (II A)	
		GLY 50 µg	TIO 18 µg
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	459 (87,4)	232 (86,9)
	Czarna	20 (3,8)	12 (4,5)
	Azjatycka	26 (5,0)	15 (5,6)
	Inne	20 (3,8)	8 (3,0)
Zaostrzenia POChP w historii choroby*, n (%)	0	377 (71,8)	195 (73,0)
	1	113 (21,5)	55 (20,6)
	≥ 2	35 (6,7)	17 (6,4)
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)		27,9 (6,2)	27,7 (6,4)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		7,2 (6,6)	7,5 (6,6)
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		49,0 (25,4)	50,2 (28,0)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	287 (54,7)	149 (55,8)
	Aktualni palacze	238 (45,3)	118 (44,2)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2008, n (%)	Umiarkowany	332 (63,2)	172 (64,4)
	Ciężki	187 (35,6)	94 (35,2)
	Bardzo ciężki	6 (1,1)	0 (0)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy, (%)		293 (55,8)	138 (51,7)
Zastosowane uprzednio leczenie, n (%)	LAMA	134 (25,5)	92 (34,5)
	LABA	58 (11,0)	25 (9,4)
	SABA	229 (43,9)	124 (46,4)
	SAMA	66 (12,6)	33 (12,4)
	ICS+LABA	194 (37,0)	97 (36,3)
	Pochodne ksantyny	32 (6,1)	17 (6,4)
	ICS	13 (2,5)	3 (1,1)
	Modyfikatory leukotrienów	4 (0,8)	3 (1,1)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,7 (13,0)	56,0 (13,0)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		50,6 (10,5)	50,3 (10,5)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej (SD)		16,2 (15,2)	14,6 (14,5)

* Zaostrzenie POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego występujące w ciągu roku przed skryningiem pacjentów do badania.

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE)**

Parametr		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji, N		[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek w latach		[REDACTED]	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	[REDACTED]	
	Kobiety	[REDACTED]	
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	[REDACTED]	
	Azjatycka	[REDACTED]	
Zaostrzenia POChP w ciągu roku przed włączeniem pacjentów do badania, n (%)		[REDACTED]	
Średnie BMI (kg/m ²)		[REDACTED]	
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	[REDACTED]	
	Aktualni palacze	[REDACTED]	
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2008, n (%)	Umiarkowany	[REDACTED]	
	Ciężki	[REDACTED]	
Pacjenci stosujący sterydy wziewne w momencie włączenia do badania, (%)		[REDACTED]	
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %		[REDACTED]	
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %		[REDACTED]	
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej		[REDACTED]	
Wskaźnik FEV ₁ /FVC w %		[REDACTED]	

5.3. Charakterystyka interwencji

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

[Redacted text block]

5.5. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu GLOW 2 oraz SHINE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (GLOW 2, SHINE)

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

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych FEV ₁ „trough” [L] (SE), p
	<i>SHINE (II A)</i>	██████████	███	██████████
		██████████	███	
<i>Trough FEV₁ po 52 tyg.</i>	<i>GLOW 2 (II A)</i>	GLY 50 µg	416	0,019 (0,0190) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	210	
		TIO 18 µg	530*	

Leczenie glikopironiowym bromkiem (GLY) oraz tiotropium (TIO) w porównaniu do placebo znacząco poprawia FEV₁ podczas 52-tygodniowego okresu leczenia (*GLOW 2*).

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic wartości *trough* FEV₁ w pierwszym dniu, 12. i 52-gim tygodniu leczenia.

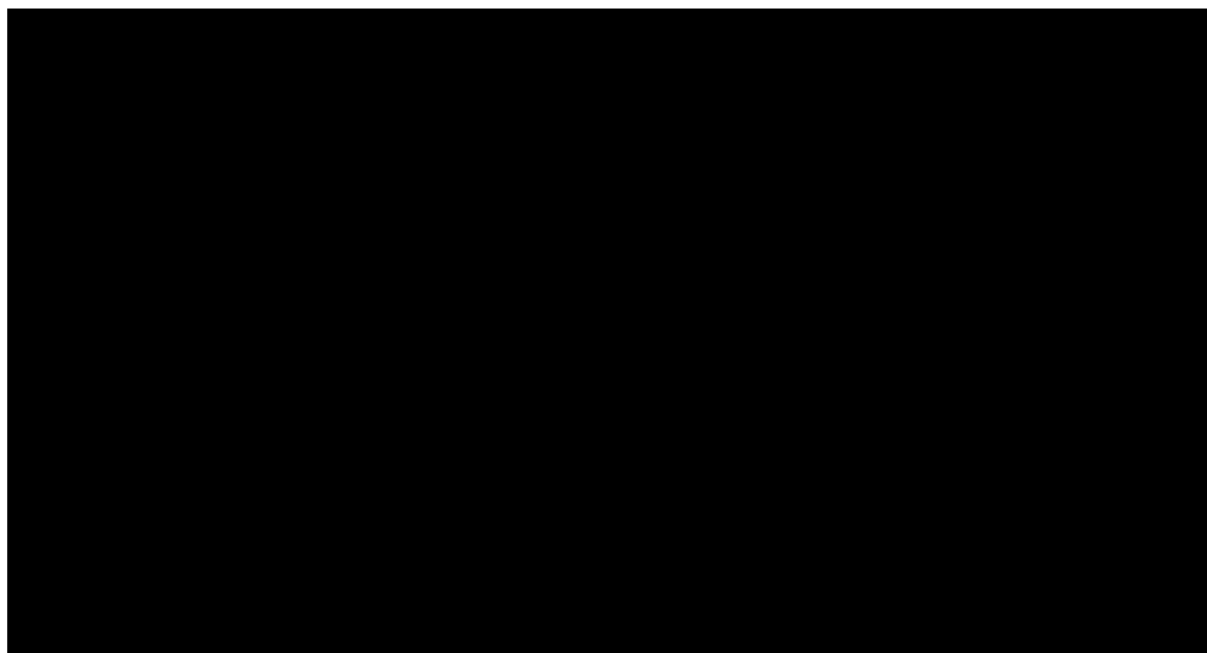
W przypadku badania *GLOW 2* uzyskana pomiędzy ocenianymi opcjami interwencyjnymi (GLY vs TIO) różnica w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przy najniższym stężeniu leku dla 26-tygodniowego okresu leczenia jest istotna statystycznie ($p < 0,01$). Ponadto, w 26-tygodniu leczenia wśród pacjentów stosujących GLY wartość *trough* FEV₁ była o 50 mL wyższa w porównaniu z pacjentami leczonymi tiotropium (134 mL vs 84 mL). Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,007$).

5.5.1.1. *Trough* FEV₁ po 26 tyg.

Wynik metaanalizy 2 badań (*GLOW 2* i *SHINE*) dla punktu końcowego wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („*trough*”) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („trough”) po 26 tygodniach leczenia (GLOW 2, SHINE)



Należy podkreślić, iż uzyskana w opublikowanym badaniu *GLOW 2* różnica pomiędzy grupami GLY vs TIO w zakresie ocenianego punktu końcowego jest istotna statycznie.

5.5.1.2. Maksymalna wartość FEV₁ (*peak* FEV₁)

W badaniu *GLOW 2* analizowano maksymalną wartość parametru FEV₁(*peak*) po 1 dniu, 12, 26, oraz 52-gim tygodniu leczenia.

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

Tabela 9.
Różnica średnich końcowych wartości $peak$ FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji (GLOW 2)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych FEV ₁ „peak” [L] (SE), p
GLOW 2 (II A)	Peak FEV₁ po 24 h	GLY 50 µg	500	0,047 (0,0126) [^] p < 0,001
		TIO 18 µg	245	
	Peak FEV₁ po 12 tyg.	GLY 50 µg	513	0,033 (0,0173) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	253	
	Peak FEV₁ po 26 tyg.	GLY 50 µg	451	0,057 (0,0189) [^] p < 0,01
		TIO 18 µg	233	
Peak FEV₁ po 52 tyg.	GLY 50 µg	416	0,014 (0,02) [^] p = ns ^{^^}	
	TIO 18 µg	210		

[^]Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}Nieistotny statystycznie

Maksymalna wartość FEV₁ po zastosowaniu GLY była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych TIO w pierwszym dniu terapii (p < 0,001), jak również w 26-tygodniu leczenia (p < 0,01).

Oceniane opcje terapeutyczne (GLY vs TIO) są porównywalne pod względem maksymalnej wartości FEV₁ podczas 12. i 52-tygodniowego okresu leczenia.

5.5.1.3. FEV₁ 5 i 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku

Autorzy badania GLOW 2 analizowali różnice w wartości *trough* FEV₁ 5 oraz 15 minut po zastosowaniu pierwszej dawki leku.

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Różnica średnich końcowych wartości FEV₁ 5 oraz 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku (GLOW 2)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych FEV ₁ „trough” [L] (SE), p
GLOW 2 (II A)	Trough FEV₁ 5 min po podaniu leku	GLY 50 µg	500	0,041 (0,0081) [^] p < 0,001
		TIO 18 µg	245	
	Trough FEV₁ 15 min po podaniu dawki leku	GLY 50 µg	513	0,065 (0,0089) [^] p < 0,001
		TIO 18 µg	253	

[^]Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano szybszy w porównaniu z grupą stosująca TIO efekt rozkurczający oskrzela po zastosowaniu pierwszej dawki leku wraz z wyższą wartością FEV₁ w ciągu

od 5 minut do 4 godzin po zastosowaniu interwencji. Uzyskane przez autorów badania GLOW 2 różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych (GLY vs TIO) są istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących GLY ($p < 0,001$).

5.5.2. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

W próbie klinicznej GLOW 2 oceniano punkt końcowy FEV₁ AUC_(0-4 h), FEV₁ AUC_(0-12 h), FEV₁ AUC_(0-24 h), FEV₁ AUC_(12-24 h) z uwzględnieniem 1-dniowego, 12., 26. oraz 52-tygodniowego okresu leczenia.

Wyniki przedstawiono, jako różnicę pomiędzy grupą otrzymującą GLY a TIO. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 11.
Różnica średnich końcowych wartości AUC_(1-4 h) FEV₁, FEV₁ AUC_(0-12 h), FEV₁ AUC_(0-24 h), FEV₁ AUC_(12-24 h) z uwzględnieniem okresów obserwacji (GLOW 2)

Badanie	Parametr	Interwencja	Różnica średnich końcowych [L] (SE)
GLOW 2 (II A)	Pierwszy dzień leczenia		
	AUC _(0-4 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,056 (0,0095) ^ p < 0,001
		TIO 18 µg	
	AUC _(0-12 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,032 (0,0189) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
	12 tydzień leczenia		
	AUC _(0-4 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,03 (0,0165) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
	AUC _(0-12 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,034 (0,0295) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
	AUC _(0-24 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,027 (0,0278) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
	AUC _(12-24 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,023 (0,0283) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
	26 tydzień leczenia		
	AUC _(0-4 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,05 (0,0179) ^ p < 0,01
		TIO 18 µg	
	52 tydzień leczenia		
	AUC _(0-4 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,015 (0,0194) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	

Badanie	Parametr	Interwencja	Różnica średnich końcowych [L] (SE)
	AUC _(0-12 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,068 (0,0328) ^ p < 0,05
		TIO 18 µg	
	AUC _(0-24 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,066 (0,0322) ^ p < 0,05
		TIO 18 µg	
	AUC _(12-24 h) FEV ₁	GLY 50 µg	0,062 (0,0341) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

^^Nieistotny statystycznie

*Różnica w wielkości powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ (GLY vs TIO)

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po jednym dniu leczenia (p < 0,001). Wielkość pola pod krzywą AUC_(0-12 h) w pierwszym dniu leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna.

Po 12 tygodniach leczenia pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów GLY vs TIO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ w zależności od czasu (FEV₁ AUC_(0-4 h), FEV₁ AUC_(0-12 h), FEV₁ AUC_(0-24 h), FEV₁ AUC_(12-24 h)). Uzyskana przez autorów badania GLOW 2 różnica jest nieistotna statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po 26-tygodniowym okresie leczenia (p < 0,01).

Leczenie GLY związane jest z istotnie wyższym w porównaniu z TIO polem pod krzywą: FEV₁ AUC_(0-12 h) oraz FEV₁ AUC_(0-24 h). Uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice są znamienne statystycznie (p < 0,05). Wielkość pola pod krzywą FEV₁ AUC_(0-4 h), FEV₁ AUC_(12-24 h) po 52-tygodniach leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna.

5.5.3. Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

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



Należy podkreślić, iż uzyskane pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi różnice nie są klinicznie istotne.

5.5.4. Jakość życia wg SGRQ

W próbie klinicznej (*GLOW 2*) analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów po 12, 26 oraz 52 tygodniach leczenia.

Klinicznie istotna różnica w zakresie jakości życia pacjentów wg SGRQ pomiędzy ocenianymi grupami osób wynosi ≥ 4 punkty (*Jones 2005*).



W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat w/w punktu końcowego.

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych (SE)	Poziom istotności statystycznej, p
Trough FEV ₁ po 12 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	529 [^]	-0,33 (0,839)	ns**
		TIO 18 µg	268 [^]		
Trough FEV ₁ po 26 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	529 [^]	-0,86 (0,964)	ns**
		TIO 18 µg	268 [^]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
Trough FEV ₁ po 52 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	529 [^]	-0,48 (1,002)	ns**
		TIO 18 µg	268 [^]		

* Nieistotny statystycznie

[^] Populacja ITT

Terapia GLY oraz TIO znacznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ względem placebo podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji (GLOW 2).

5.5.4.1. Jakość życia wg SGRQ po 26 tyg.

Wynik metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.



5.5.5. Zaostrzenia POChP

Autorzy badania *GLOW 2* analizowali prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń POChP wśród pacjentów w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
Zaostrzenia POChP (*GLOW 2*)

<i>GLOW 2 (II A)</i>	
Zaostrzenia POChP	<p>Leczenie glikopironiowym bromkiem, jak również tiotropium skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń w przebiegu POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas 52-tygodniowego okresu leczenia. Porównywane opcje terapeutyczne (GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego.</p> <p>Parametr HR dla porównania GLY vs PL wynosi 0,66 (95% CI: 0,520; 0,850), $p = 0,001$, natomiast dla porównania TIO vs PL wynosi 0,61 (95% CI: 0,456; 0,821), $p = 0,001$. Obliczone przez autorów badania <i>GLOW 2</i> parametry HR dla następujących porównań GLY</p>

GLOW 2 (II A)	
	<p>vs PL i TIO vs PL są istotne statystycznie na korzyść leczenia aktywnego (GLY i TIO).</p> <p>Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano 35% redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń POChP w stopniu od umiarkowanego do ostrego w porównaniu do grupy PL (0,54 vs 0,80/rok, <i>Rate ratio</i>=0,66 (95%CI: 0,496; 0,869, p=0,003).</p> <p>Iloraz częstości wystąpienia zaostrzeń choroby w grupie TIO vs PL wynosi 0,80 (95% CI: 0,586; 1,105; p=0,179).</p>

5.5.6. Zastosowanie leczenia doraźnego

W badaniu GLOW 2 porównywano częstość zastosowania leczenia doraźnego (*rescue medication*) z powodu wystąpienia nasilenia objawów choroby podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w poszczególnych badaniach klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Zastosowanie leczenia doraźnego (GLOW 2, SHINE)

Badanie	Punkt końcowy
GLOW 2 (II A)	<p>Pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości zastosowania leczenia doraźnego z powodu nasilenia objawów choroby.</p> <p>Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż porównywane leki są tak samo skuteczne w leczeniu nasilenia objawów POChP.</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

5.5.7. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

[REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.6. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ITT została zachowana dla takich punktów końcowych jak: zgony po 52 tyg. oraz rezygnacje z leczenia po 52 tygodniach (wyniki z badania GLOW 2). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pacjentów z badania GLOW 2 analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.6.1. Ocena bezpieczeństwa po 26 tygodniach (SHINE)

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.6.2. Ocena bezpieczeństwa po 52 tygodniach (GLOW 2)

5.6.2.1. Zgony

W badaniu GLOW 2 analizowano częstość wystąpienia zgonów podczas 52-tyg. okresu leczenia oraz 56-tyg. obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 52 tyg. okresu leczenia (GLOW 2)

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	52 tyg. leczenia	529 [^]	2 (0,3)	0,48 (0,06; 3,83) [#]
	TIO 18 µg		268 [^]	2 (0,7)	
	GLY 50 µg	52 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	525 ^{^^}	3 (0,6) ^{**}	0,75 (0,12; 4,82) [#]
	TIO 18 µg		267 ^{^^}	2 (0,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[#]Obliczono metodą Peto

[^] Populacja ITT

^{^^} Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

^{**}Włączając 1 zgon podczas 30-dniowego okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia)

W obu porównywanych grupach pacjentów zarówno podczas leczenia, jak również w czasie 56-tyg. obserwacji częstość występowania zgonów była niska i wyniosła $\leq 0,7\%$. Wystąpienie niniejszego punktu końcowego nie było związane z zastosowanym leczeniem.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż do grupy GLY losowo przydzielono ponad 2-krotnie więcej pacjentów niż do grupy TIO. Mając powyższe na uwadze częstość występowania zgonów wśród pacjentów stosujących TIO jest 2-krotnie wyższa w porównaniu z grupą stosującą GLY.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu podczas leczenia oraz obserwacji wyniosły kolejno: 0,48 (95% CI: 0,06; 3,83) oraz 0,75 (95% CI: 0,12; 4,82). Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie.

5.6.2.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej GLOW 2 analizowano częstość występowania rezygnacji pacjentów

z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz niesatysfakcjonującego efektu leczenia.

Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 52-tygodniowego okresu leczenia oraz 56-tygodniowej obserwacji.

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

Tabela 25.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania (GLOW 2)

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	
GLOW 2 (II A)	Ogółem	GLY 50 µg	52 tyg.	529 [^]	118 (22,3)	0,95 (0,66; 1,38)	
		TIO 18 µg		268 [^]	62 (23,1)		
	Z powodu działań niepożądanych	GLY 50 µg		529 [^]	40 (7,6)	1,14 (0,62; 2,15)	
		TIO 18 µg		268 [^]	18 (6,7)		
	Niesatysfakcjonujący efekt leczenia	GLY 50 µg		529 [^]	20 (3,7)	1,72 (0,65; 5,28)	
		TIO 18 µg		268 [^]	6 (2,2)		
	Z powodu działań niepożądanych	GLY 50 µg		52 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	525 ^{^^}	42 (8,0)	1,07 (0,60; 1,98)
		TIO 18 µg			267 ^{^^}	20 (7,5)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Populacja ITT

^{^^} Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano nieznacznie niższą w porównaniu z grupą kontrolną leczoną TIO częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem podczas 52-tyg. okresu leczenia (22,3% vs 23,1%).

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania:

- Ogółem [OR = 0,95 (95% CI: 0,66; 1,38)];
- Z powodu działań niepożądanych podczas 52-tyg. leczenia [OR = 1,14 (95% CI: 0,62; 2,15)] oraz 56-tyg okresu obserwacji [OR = 1,07 (95% CI: 0,60; 1,98)];
- Z powodu niesatysfakcjonującego efekty leczenia [OR = 1,72 (95% CI: 0,65; 5,28)].

5.6.2.3. Poważne działania niepożądane

Autorzy eksperymentu GLOW 2 analizowali dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działanie niepożądane. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli

co najmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych (GLOW 2)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	TIO18 µg [N = 267]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	66 (12,6)**	41 (15,4)**	0,79 (0,51; 1,24)
Nasilenie objawów POChP[^] (<i>COPD worsening</i>)	19 (3,6)	13 (4,9)	0,73 (0,34; 1,64)
Zapalenie płuc	7 (1,3)	4 (1,5)	0,89 (0,22; 4,18)
Migotanie przedsionków	4 (0,8)	0 (0)	4,62 (0,34; ∞) ^{&&}
Odwodnienie	4 (0,8)	0 (0)	4,62 (0,34; ∞) ^{&&}
Omdlenie	3 (0,6)	0 (0)	4,54 (0,41; 49,86) ^{&}
Przemijający atak niedokrwienny	3 (0,6)	0 (0)	4,54 (0,41; 49,86) ^{&}
Zapalenie oskrzeli	3 (0,6)	0 (0)	4,54 (0,41; 49,86) ^{&}

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Włączono zaostrzenia POChP

** U jednego pacjenta wystąpiło poważne działanie niepożądane podczas 30-dniowego okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia)

[&] Obliczono metodą Peto

^{&&} Obliczono metoda Mantela-Haenszela z korektą (M-H*)

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania poważnych działań niepożądanych ogółem (12,6% vs 15,4%), nasilenia objawów POChP (3,6% vs 4,9%) oraz zapalenia płuc (1,3% vs 1,5%). Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

U pacjentów leczonych GLY odnotowano niską częstość występowania migotania przedsionków, odwodnienia, omdlenia, przemijającego ataku niedokrwiennego oraz zapalenia oskrzeli wynoszącą ≤ 0,8%. Powyższe działania niepożądane nie wystąpiły wśród pacjentów leczonych TIO. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

Migotanie przedsionków wystąpiło częściej w grupie pacjentów leczonych GLY w porównaniu z TIO (4 pacjentów w grupie GLY (0,8%) vs 0 w grupie TIO); u dwóch z czterech pacjentów wystąpiło migotanie przedsionków stwierdzone w wywiadzie, u trzeciego pacjenta stwierdzono współistniejącą chorobę serca; wszystkie te zdarzenia oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem (GLY).

5.6.2.4. Działania niepożądane

Autorzy eksperymentu GLOW 2 analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania

niepożądane dla 52-tygodniowego okresu obserwacji. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych (GLOW 2)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	TIO 18 µg [N = 267]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	402 (76,6)	198 (74,2)	1,14 (0,80; 1,62)
Nasilenie objawów POChP[^] (COPD worsening)	191 (36,4)	90 (33,7)	1,12 (0,82; 1,55)
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	57 (10,9)	30 (11,2)	0,96 (0,59; 1,60)
Zapalenie nosogardzieli	47 (9,0)	21 (7,9)	1,15 (0,66; 2,08)
Zapalenie zatok	28 (5,3)	10 (3,7)	1,45 (0,67; 3,39)
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	28 (5,3)	21 (7,9)	0,66 (0,35; 1,25)
Ból pleców	25 (4,8)	12 (4,5)	1,06 (0,50; 2,36)
Ból głowy	25 (4,8)	12 (4,5)	1,06 (0,50; 2,36)
Infekcje dolnych dróg oddechowych	22 (4,4)	10 (3,7)	1,12 (0,50; 2,70)
Zapalenie oskrzeli	22 (4,2)	12 (4,5)	0,93 (0,43; 2,10)
Kaszel	21 (4,0)	12 (4,5)	0,89 (0,41; 2,01)
Nadciśnienie	21 (4,0)	14 (5,2)	0,75 (0,36; 1,63)
Suchość w jamie ustnej	16 (3,0)	4 (1,5)	2,07 (0,66; 8,57)
Duszność	14 (2,7)	6 (2,2)	1,19 (0,42; 3,83)
Zapalenie płuc	14 (2,7)	7 (2,6)	1,02 (0,38; 3,02)
Infekcje układu moczowego	14 (2,7)	16 (6,0)	0,43 (0,19; 0,96)
Obrzęki obwodowe	9 (1,7)	8 (3,0)	0,56 (0,19; 1,70)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	9 (1,7)	11 (4,1)	0,41 (0,15; 1,09)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Włączono zaostrzenia POChP

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (GLY vs TIO) odnotowano zbliżoną częstość występowania działań niepożądanych ogółem (76,6% vs 74,2%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem wynosi 1,14 (95% CI: 0,80; 1,62). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem GLY oraz TIO należą nasilające się objawy POChP (36,4% vs 33,7%), infekcje górnych dróg oddechowych (10,9% vs 11,2%), zapalenie nosogardzieli (9,0% vs 7,9%), bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych (5,3% vs 7,9%) oraz zapalenie zatok (5,3% vs 3,7%).

Zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla klasy leków antymuskarynowych, takie jak suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu i infekcje dróg moczowych, występowały z niską częstością we wszystkich badanych grupach pacjentów.

W przypadku żadnego z ocenianych powyżej działań niepożądanych obliczony przez autorów przeglądu iloraz szans jest nieistotny statystycznie.

5.6.2.5. Nieprawidłowości w EKG

Jedynie w próbie klinicznej GLOW 2 oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania nieprawidłowości w EKG po 52-tygodniowym okresie leczenia. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w EKG; GLY vs TIO (GLOW 2)

Nieprawidłowości w EKG	GLY 50 µg [N = 525]	TIO 18 µg [N = 267]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Istotne wydłużenie odcinka QTc[^]#	23 (4,4)	14 (5,3)	0,83 (0,40; 1,77)
Długość odstępu QTc > 500ms	2 (0,4)	0 (0)	4,53 (0,24; 85,12)&
Zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	83 (15,8)	43 (16,2)	0,98 (0,64; 1,50)
Zwiększenie długości odstępu QTc o > 60ms w stosunku do wartości wyjściowej	1 (0,2)	0 (0)	4,52 (0,07; 285,62)&

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]QTc oznaczone metodą Fridericia

#Zdefiniowane w badaniu, jako wystąpienie nieprawidłowości EKG po raz pierwszy lub klinicznie istotne pogorszenie już występującej nieprawidłowości

& Obliczono metodą Peto

Odsetek pacjentów z nowo rozpoznaniem, lub pogorszeniem klinicznie znamiennego odstępu QTcF był niski w badanych grupach pacjentów (GLY 4,4% vs TIO 5,3%).

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości w EKG.

Tabela 30.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania SPARK

SPARK (II A)	
Kryteria włączenia	[Redacted text]
Kryteria wyłączenia	[Redacted text]

SPARK (II A)	
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania SPARK przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SPARK)

Parametr		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji, N		[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek w latach, (SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Płeć, n (%)	Mężczyźni	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kobiety	[REDACTED]	[REDACTED]
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	[REDACTED]	[REDACTED]
	Czarna	[REDACTED]	[REDACTED]
	Azjatycka	[REDACTED]	[REDACTED]
	Inne	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	[REDACTED]	[REDACTED]
	1	[REDACTED]	[REDACTED]
	≥ 2	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie BMI [^] (kg/m ²), (SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze [^]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Aktualni palacze	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr			
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2010, n (%)	Umiarkowany^		
	Ciężki		
	Bardzo ciężki		
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo ICS (%)			
Czas trwania POChP^, n (%)	< 1 rok		
	1-5 lat		
	> 5-10 lat		
	>10-15 lat		
	>15-20 lat		
	>20 lat		
Cukrzyca, n (%)	Typ 1		
	Typ 2		
Choroby układu krążenia w historii choroby, n (%)	Zawał serca		
	Udar		
	Choroba tętnic obwodowych		
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe		
	Przezkórna rewaskularyzacja wieńcowa		
	Rewaskularyzacja tętnic obwodowych		
Nadciśnienie, n (%)			
Hiperlipidemia, n (%)			
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)			
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)			
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)			
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze^	< 30%		
	30-< 50%		
	50- < 80%		
Średnia wartość należytnej FEV ₁ przed zastosowaniem bronchodilatatora^ w %, (SD)			
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)			
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze^	< 70%		
	≥ 70%		

Parametr		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Tętno [^] , średnia (zakres)		[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wartość ciśnienia skurczowego [^] w mmHg (zakres)		[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego [^] w mmHg (zakres)		[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki badania EKG [^] , n (%)	Prawidłowe	[REDACTED]	[REDACTED]
	Klinicznie nieistotne nieprawidłowości	[REDACTED]	[REDACTED]
	Klinicznie istotne nieprawidłowości	[REDACTED]	[REDACTED]
	Brakujące	[REDACTED]	[REDACTED]
QTc w ms [^] , średnia (SD)		[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowita liczba punktów SRGQ w okresie wyjściowym ^{^^}		[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie salbutamolu w okresie wyjściowym ^{^^^} (wziew na dzień)		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu SPARK.

Tabela 32.
Charakterystyka interwencji (SPARK)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

6.4. Efektywność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu SPARK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (SPARK)

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest bromek glikopironiowy poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, 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 Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia 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 28 maja 2013 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

7.2. 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 Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek).

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 Seebri Breezhaler® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [5], aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update Report*), a także *Double Check MD* (<http://doublecheckmd.com>) [7] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [8].

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

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia np. o badania bez adekwatnej grupy kontrolnej lub ze zbyt krótkim okresem obserwacji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

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

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest bromek glikopironiowy podawany w postaci wziewnej.

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*.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Seebri Breezhaler®

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii glikopironianem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [3] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

Najczęściej zgłaszanym przeciwcholinergicznym działaniem niepożądanym bromku glikopironiowego jest suchość błony śluzowej jamy ustnej. Inne objawy związane z działaniem przeciwcholinergicznym glikopironium, występujące niezbyt często to zatrzymanie moczu oraz działania na układ pokarmowy (zapalenie żołądka i jelit oraz niestrawność). Często spotykanym działaniem niepożądanym związanym z miejscową tolerancją leku jest zapalenie części nosowej gardła. Wyżej wymienione objawy dotyczą nie więcej niż 10% pacjentów stosujących preparat Seebri Breezhaler® w trakcie badań klinicznych, przy czym także w grupie kontrolnej przyjmującej placebo odnotowano przypadki występowania omawianych efektów [3].

Podana niżej lista działań niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych [3].

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych) [3].

Tabela 51
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku glikopironiowego w oparciu o ChPL [3]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	▪ Zapalenie części nosowej gardła*		X				
	▪ Zapalenie błony śluzowej nosa			X			
	▪ Zapalenie pęcherza			X			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	▪ Hiperglikemia			X			
Zaburzenia psychiczne	▪ Bezsenność		X				
Zaburzenia układu nerwowego	▪ Ból głowy		X				
	▪ Niedoczulica			X			
Zaburzenia serca	▪ Migotanie przedsionków			X			
	▪ Kołatanie serca			X			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	▪ Przekrwienie zatok			X			
	▪ Kaszel z odkrztuszaniem			X			
	▪ Podrażnienie gardła			X			
	▪ Krwawienie z nosa			X			

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
Działania niepożądane		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ Suchość błony śluzowej jamy ustnej		X				
	▪ Zapalenie żołądka i jelit		X				
	▪ Niestrawność			X			
	▪ Próchnica zębów			X			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	▪ Wysypka			X			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	▪ Ból kończyny			X			
	▪ Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej			X			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	▪ Zakażenie układu moczowego**		X				
	▪ Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu			X			
	▪ Zatrzymanie moczu			X			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	▪ Uczucie zmęczenia			X			
	▪ Astenia			X			

* Występowały częściej w przypadku stosowania glikopirynium niż placebo jedynie w bazie zawierającej dane z okresu 12 miesięcy

** Obserwowane częściej w przypadku stosowania glikopirynium niż placebo jedynie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

W czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano występowanie suchości błony śluzowej jamy ustnej u 2,4% pacjentów przyjmujących Seebri Breezhaler® oraz u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo. Powyższe działanie niepożądane zgłaszane było głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia. Istotnym jest jednak fakt, iż w 40% przypadków objawy utrzymywały się przez cały 6-miesięczny okres obserwacji. W przypadku okresu obserwacji od 7. do 12. miesiąca nie zgłaszano nowych przypadków suchości błony śluzowej jamy ustnej. Wśród innych często rejestrowanych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji zawartych w ChPL można wymienić: bezsenność, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego oraz ból głowy. Natomiast do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zalicza się: zapalenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła, zaburzenia pracy serca (migotanie przedsionków, kołatanie serca), zaburzenia układu nerwowego (niedoczulica), ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, zaburzenia w pracy dróg moczowych i nerek, zapalenie żołądka i jelit, niestrawność oraz wysypkę.

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.

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

Tabela 52
Interakcje preparatu Seebri Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi [3]

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z GLY	Opis interakcji	Wskazania
Równoczesne stosowanie cymetydyny	Cymetydyna uważana jest za współodpowiedzialną za wydalanie glikopironium przez nerki. W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych pacjentów zauważono, że jednoczesne przyjmowanie cymetydyny powoduje zwiększenie o 22% pola pod krzywą (AUC) glikopironium oraz 23%-owe zmniejszenie klirensu nerkowego.	Nie należy się spodziewać klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium i cymetydyny.
Równoczesne leczenie indakaterolem	Równoczesne podawanie produktu Seebri Breezhaler® i indakaterolu w postaci doustnej inhalacji, w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.	Aktualnie trwają badania mające na celu ocenę efektów klinicznych jednoczesnego stosowania tych leków.
Równoczesne przyjmowanie innych substancji o działaniu przeciwcholinergicznym	Nie badano	Nie jest zalecane ze względu na brak danych.

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla takich populacji pacjentów jak: dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat), kobiety w ciąży

i karmiące piersią, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Zgodnie z ChPL należy zachować szczególną ostrożność w sytuacji podawania preparatu Seebri Breezhaler® [3] kobietom w ciąży i karmiącym piersią, dzieciom i młodzieży, osobom dializowanym oraz pacjentom z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Tabela 53
Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Seebri Breezhaler® [3]

Grupa pacjentów	Wskazania
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)	Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanej dawce.
Dzieci i młodzież (< 18 lat)	We wskazaniach POChP stosowanie preparatu Seebri Breezhaler® nie jest właściwe.
Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek	Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanej dawce w przypadku tej grupy pacjentów.
Pacjenci z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek	U pacjentów wymagających dializoterapii lek należy stosować tylko, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	Nie prowadzono badań z udziałem tej grupy pacjentów, jednakże ze względu na usuwanie glikopironium przez nerki, nie należy się spodziewać znaczącego narażenia na lek.
Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie	Doświadczenie dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów jest ograniczone ze względu na wykluczenie z badań klinicznych pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QT _c (oznaczone metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił > 450 ms dla mężczyzn lub > 470 ms dla kobiet). Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować ostrożnie w tej grupie.
Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania	Produkt Seebri Breezhaler® może być stosowany przy zachowaniu ostrożności.
Pacjenci z zatrzymaniem moczu	Produkt Seebri Breezhaler® może być stosowany przy zachowaniu ostrożności.
Kobiety w ciąży	Brak danych dotyczących stosowania leku Seebri Breezhaler® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Glikopironium należy stosować jedynie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.
Kobiety karmiące piersią	Badania na szczurach nie dały odpowiedzi, czy bromek glikopironiowy i jego metabolity przenikały do mleka karmiących samic. Stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® przez kobiety karmiące piersią należy rozważyć tylko, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® przeznaczony jest do codziennego stosowania w leczeniu podtrzymującym, nie jest przeznaczony do podawaniu w przypadku ostrych incydentów skurczu oskrzeli. W badaniach klinicznych nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli występującego po zastosowaniu innych leków wziewnych. Jednakże w sytuacji, gdy do niego dojdzie po zastosowaniu produktu Seebri Breezhaler®, należy natychmiastowo przerwać leczenie i skorzystać z terapii alternatywnej.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

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 wyszukiwanie na stronie *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] w celu identyfikacji działań niepożądanych. Na dzień 28.05.2013 r. nie znaleziono na w/w stronie żadnych materiałów dotyczących ocenianej interwencji jaką jest Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek).

W oparciu o informacje dostępne na stronie FDA należy podkreślić, iż glikopirołan (*glycopyrrolate*) jest cząsteczką od wielu lat stosowaną w anestezjologii.

Niniejsza cząsteczka została dopuszczona do stosowania w formie doustnej 08-11-1961 roku, natomiast w formie dożylniej 02-06-1975 roku oraz jest aktualnie stosowana w praktyce klinicznej [21, 22].

Na stronach *Double Check MD* (<http://doublecheckmd.com>) [7] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [8] również nie znaleziono informacji na temat produktu leczniczego będącego przedmiotem niniejszej analizy.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* [4] zamieszczono informację, iż dn. 28 września 2012 r. zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Seebri Breezhaler® na terenie całej Unii Europejskiej. W dniu 17.10.2012 r. na stronie EMA została opublikowana Charakterystyka Produktu Leczniczego [3] oraz streszczenie EPAR dla omawianego produktu leczniczego [9].

Dodatkowo, odnaleziono również dokument EMEA/H/C/002430 z dn. 01.08.2012 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) [10].

7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6] nie znaleziono informacji na temat produktu leczniczego Seebri Breezhaler®.

7.7. Częstość występowania zaostrzeń POChP oraz hospitalizacji

Leczenie glikopironiowym bromkiem (GLY) w porównaniu z leczeniem tiotropium (TIO) skutkuje mniejszą częstością zaostrzeń w przebiegu POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas 52-tygodniowego okresu leczenia, tym samym w grupie GLY mniej pacjentów wymaga hospitalizacji w związku z wystąpieniem zaostrzeń.

Niepublikowane dane z raportu końcowego badania *GLOW 2* (udostępnione przez producenta leku - firmę *Novartis*), dotyczące zużycia zasobów w postaci częstości hospitalizacji chorych potwierdzają, że w grupie pacjentów stosujących GLY mniejsza liczba pacjentów wymaga hospitalizacji w porównaniu z grupą leczoną TIO (3,4% vs 5,2% hospitalizowanych pacjentów) [19].

7.8. PSUR (*Periodic Safety Update Report*)

Zgodnie z informacją otrzymaną od firmy zlecającej wykonanie analizy, na dzień 27-05-2013 r. nie powstał jeszcze Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa dla preparatu *Seebri Breezhaler®* (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR). W momencie pojawienia się ww. dokumentu, niniejszy przegląd zostanie uzupełniony o dane z PSUR'u, stanowiące dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku na rynek.

7.9. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano bezpieczeństwo glikopironiowego bromku (GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP (nie włączano badań dla populacji pacjentów azjatyckich) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego. Ocenie poddano jedynie wyniki dla dawki GLY zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem tj. 50 µg w postaci wziewnej. Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

1. Badania dla krótkiego okresu obserwacji (7, 14, 21, 28 dni):

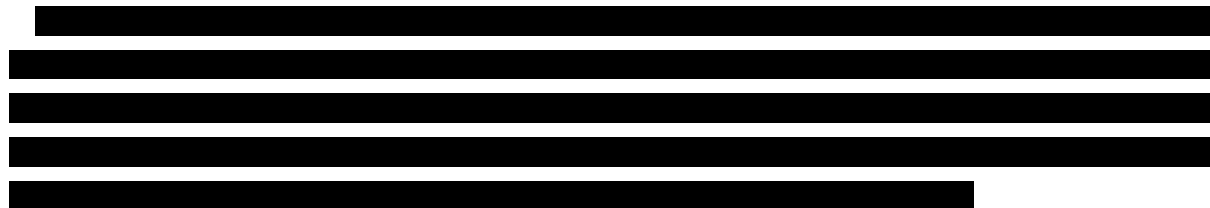
- *Sechaud 2012* [11]
- *GLOW 3* [12];
- *Fogarty 2011* [13];
- *Verkindre 2010* [14];
- *Arievich 2012* [15].

2. Badania dla średniego okresu obserwacji (26 tyg.):

- *GLOW 1* [16];
- *SHINE* [20].

3. Badania dla długiego okresu obserwacji (52 tyg.):

- *GLOW 2*: jedynie dane dotyczące porównania ocenianej interwencji z placebo [17].



Na podstawie prób klinicznych *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012* (randomizowane, podwójnie zaślepione eksperymenty przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych) można wnioskować o profilu bezpieczeństwa bromku glikopironiowego względem placebo lub tiotropium (*Verkindre 2010*) dla krótkiego okresu obserwacji (od 7. do 28. dni). Istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych zaobserwowano również w krótkoterminowym badaniu *Sechaud 2012*, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych. Wszystkie włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badania dotyczą wnioskowanej populacji docelowej tj. dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

7.10. Sechaud 2012 [11]

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w którym porównywano różne dawki glikopironiowego bromku (GLY: 25 µg, 50 µg, 100 µg oraz 200 µg) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (*Sechaud 2012*). W badaniu *Sechaud 2012* skoncentrowano się na ocenie bezpieczeństwa różnych dawek GLY vs PL, jak również przedstawiono ocenę farmakokinetyczną i farmakodynamiczną (niebędącą przedmiotem niniejszej analizy). Okres leczenia zastosowany w eksperymencie wynosił 14 dni. Eksperyment *Sechaud 2012* nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak adekwatnej grupy kontrolnej oraz ze względu na zbyt krótki okres obserwacji wynoszący 14 dni. Szczegółowe dane dotyczące włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

³ W niniejszym badaniu analizowano efektywność kliniczną QVA 149 vs QAB 149 vs GLY vs TIO vs PL.

Tabela 54.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Sechaud 2012) [11]

Badanie		Sechaud 2012 (II A)
Ocena w skali Jadad		4 punkty*
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: Niemcy, Dania.
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 21-dniowy okres skriningu. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
	Opis randomizacji	W wyniku randomizacji pacjenci zostali losowo przydzieleni do 5 grup (GLY 25 µg, GLY 50 µg, GLY 100 µg, GLY 200 µg oraz PL). Autorzy publikacji nie podali szczegółowych informacji dotyczących sposobu randomizacji pacjentów.
	Zaślepienie	Podwójne (<i>double-blind</i>) – 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. Lek aktywny, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®.
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>W zakresie oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki analizowano**:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oznaczenie parametrów farmakokinetycznych na podstawie badań krwi uczestników eksperymentu (c_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu, t_{max} – czas potrzebny do osiągnięcia c_{max}, AUC_{0-24} – pole pod krzywą koncentracji w czasie do 24h od podania leku, $t_{1/2}$ – czas półtrwania leku, $t_{1/2,acc}$ – efektywny czas półtrwania); Oznaczenie parametrów farmakokinetycznych na podstawie badań moczu pacjentów (Ae_{0-24} – ilość leku wydalana wraz z moczem w czasie do 24h, CL_R – klirens nerkowy); Badania spirometryczne; <p>W zakresie oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rezygnacja z badania; Poważne działania niepożądane; Działania niepożądane; Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne.
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Utrata pacjentów z badania		Z badania zrezygnował 1 pacjent z grupy GLY 200 µg z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z ocenianym lekiem
Źródła finansowania		Novartis Pharma AG. (Switzerland)
Publikacje do badania		Sechaud 2012

*Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność

** Niebędące przedmiotem niniejszej analizy

7.10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Sechaud 2012 przedstawiono poniżej.

Tabela 55.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Sechaud 2012

Badanie	Sechaud 2012 (II A)
Kryteria włączenia	Pacjenci obu płci w wieku 40-75 lat; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2010) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; BMI (<i>body mass index</i>) pomiędzy 18 a 32 kg/m ² ; Wskaźnik FEV ₁ w pierwszej sekundzie na poziomie $\geq 50\%$ przewidywanej wartości normalnej; Wskaźnik FEV ₁ /FVC < 70%; Nie większy niż 5%-owy wzrost wartości FEV ₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela; Podpisanie zgody na uczestnictwo w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; • Zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 2 miesięcy; • Klinicznie istotne badania w ciągu ostatnich 4 tygodni; • Odnotowana w wywiadzie lekarskim jaskra, objawy przerostu prostaty, alergia na leki, uzależnienie od alkoholu lub leków występujące w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Charakterystykę wyjściową pacjentów (tylko GLY 50 µg oraz PL) włączonych do badania Sechaud 2012 przedstawiono poniżej.

Tabela 56.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Sechaud 2012)

Parametr	Sechaud 2012 (II A)	
	GLY 50 µg*	PL
Liczebność populacji, N	8	8
Średni wiek w latach, (SD)	61,5 (10,52)	55,6 (8,07)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	4 (50)
	Kobiety	4 (50)
Pacjenci rasy kaukaskiej, n (%)	8 (100)	8 (100)
Masa (kg), (SD)	80,7 (10,79)	77,7 (17,77)
Średnie BMI (kg/m²), (SD)	26,6 (3,35)	26,0 (3,79)
Średnia wartość FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,8 (0,43)	2,2 (0,53)
Średnia wartość FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w %, (SD)	59,0 (11,04)	70,2 (9,28)
Średnia wartość FVC przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	3,6 (0,73)	3,6 (0,95)

* W badaniu analizowano również takie dawki GLY jak: 25 µg, 100 µg, 200 µg – niebędące przedmiotem niniejszej analizy

7.10.2. Charakterystyka interwencji

Po 21-dniowym okresie skriningu, 41 pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy bromku glikopironiowego (25 µg, 50 µg, 100 µg oraz 200 µg) lub do grupy placebo. Autorzy niniejszego raportu uwzględnili jedynie wyniki dla grupy placebo oraz dla dawki GLY 50 µg (dawka zgodna z ChPL). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57
Charakterystyka interwencji (Sechaud 2012)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
Sechaud 2012 (II A)	GLY	50 µg/d*	Doustnie za pomocą inhalatora Breezhaler®	14 dni
	PL	-	Placebo podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®	

* W badaniu analizowano również takie dawki GLY jak: 25 µg, 100 µg, 200 µg – niebędące przedmiotem niniejszej analizy

7.10.3. Bezpieczeństwo

Z 41 pacjentów włączonych do badania (wszystkie analizowane dawki), jedynie jeden pacjent z grupy GLY 200 µg zrezygnował z badania z powodu działań niepożądanych (wystąpienie duszności i duszności ortopnoicznej; powyższe działanie niepożądane nie zostało zakwalifikowane jako związane z ocenianym leczeniem). W czasie badania *Sechaud 2012* nie odnotowano przypadków zgonów, ani poważnych działań niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla 14-dniowego okresu leczenia.

Tabela 58
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans, GLY vs PL (Sechaud 2012)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 8]	PL [N = 8]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	6 (75)	6 (75)	1,00 (0,05; 18,27)
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	1 (13)	1 (13)	1,00 (0,01; 89,58)
Zmęczenie	1 (13)	1 (13)	1,00 (0,01; 89,58)
Zapalenie części nosowej gardła	1 (13)	1 (13)	1,00 (0,01; 89,58)
Ból mięśni szkieletowych	2 (25)	1 (13)	2,33 (0,09; 157,00)
Ból głowy	1 (13)	3 (38)	0,24 (0,00; 4,40)
Kaszel i duszności	2 (25)	2 (25)	1,00 (0,05; 18,27)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w grupie ocenianej interwencji do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: kaszel i duszności. W grupie przyjmującej placebo najczęściej pojawiły się bóle głowy. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wszystkie obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

7.11. GLOW 3 [12], Fogarty 2011 [13], Verkindre 2010 [14], Arievich 2012 [15]

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 (*GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012*) pierwotne, randomizowane badania kliniczne (*podtyp II A*), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. W badaniu *Verkindre 2010* przedstawiono dodatkowo efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) w porównaniu z tiotropium (TIO) w w/w wskazaniu.

Ekspertymy *Fogarty 2011, GLOW 3* oraz *Arievich 2012* nie zostały włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak adekwatnej grupy kontrolnej oraz zbyt krótki okres obserwacji (odpowiednio 14., 21. i 28. dni). Natomiast próba kliniczna *Verkindre 2010* została wyłączona z analizy głównej z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji, wynoszący w tym przypadku jedynie 7 dni. W przypadku przewlekłej choroby płuc (POChP) minimalny okres obserwacji wynosić powinien około 12 tyg. Autorzy raportu w/w badania włączyli do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na: istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych oraz porównanie ocenianej interwencji z placebo. Wszystkie powyższe próby kliniczne są eksperymentami *cross-over*.

Szczegóły dotyczące włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 59
Charakterystyka badań: GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012 [12, 13, 14, 15]

Badanie		GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)
Ocena w skali Jadad		4 pkt.	4 pkt.	4 pkt.	4 pkt.
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone – Południowa Karolina, Niemcy, Włochy, Rumunia, Wielka Brytania^^)	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone – Południowa Karolina, Niemcy^^)	wieloośrodkowe (Belgia, Francja, Japonia^^)	Wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Węgry, Indie, Holandia, Polska, Rumunia, Hiszpania oraz Stany Zjednoczone)
Metodyka	rodzaj badania	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, III fazy typu <i>cross-over</i> ^	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, III fazy typu <i>cross-over</i> ^	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, III fazy typu <i>cross-over</i> ^	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, II fazy^^ typu <i>cross-over</i> ^
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji; pacjentów losowo przypisano do dwóch grup: GLY oraz PL	brak opisu zastosowanej metody randomizacji; pacjentów losowo przypisano do dwóch grup: GLY oraz PL	brak opisu zastosowanej metody randomizacji; pacjentów losowo przypisano do grupy: GLY (dawki 12,5 µg, 25 µg, 50 µg oraz 100 µg), TIO oraz PL	Randomizacja blokowa (<i>incompleted</i>), pacjentów losowo przydzielono do grupy: GLY (dawki 12,5 µg/dobę lub 25 µg/dobę lub 2 razy na dobę, 50 µg/dobę lub 2 razy na dobę i 100 µg/dobę oraz placebo)
	zaślepienie	<i>double-blind</i> – procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami jak i badaczami. Dodatkowo zamieszczono informację, że placebo ma identyczny wygląd jak lek aktywny^^	<i>double-blind</i> - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami jak i badaczami. Dodatkowo zamieszczono informację, że placebo ma identyczny wygląd jak lek aktywny^^	GLY vs PL: <i>double-blind</i> - 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^^. Dodatkowo zamieszczono informację, że placebo ma	GLY vs PL: <i>double-blind</i> - 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^^.

Badanie		GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)
				identyczny wygląd (wielkość, kształt, rozmiar) jak lek aktywny; TIO: <i>open-label</i> (brak zaślepienia)	
	hipoteza badawcza	nie podano; można przypuszczać, badanie zostało zaprojektowane w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości GLY nad placebo [#] .	nie podano; można przypuszczać, badanie zostało zaprojektowane w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości GLY nad placebo [@] .	nie podano ^{\$}	nie podano*
	Oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne; ▪ Rezygnacja z leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne; ▪ Rezygnacja z leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne; ▪ Rezygnacja z leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne; ▪ Rezygnacja z leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane.
	Utrata pacjentów z badania	Z badania zrezygnowało 13 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 pts (8,3%) – działania niepożądane; ▪ 1 pt (0,9%) – naruszenie protokołu; ▪ 1 pt (0,9%) – nieprawidłowości proceduralne; ▪ 2 pts (1,9%) – wycofanie zgody. 	Z badania zrezygnowało 2 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 pt - utrata z okresu <i>follow-up</i>; ▪ 1 pt - nieprawidłowości proceduralne. 	Z badania zrezygnowało 5 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 pts – działania niepożądane; ▪ 2 pts – wycofanie zgody. 	Z badania zrezygnowało z grupy GLY: 1 pt (1,1%) - działania niepożądane; Z badania zrezygnowało z grupy PL: 2 pts. (2,2%) - działania niepożądane
	Źródła finansowania	<i>Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland)</i>	<i>Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland)</i>	<i>Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland)</i>	<i>Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland)</i>
	Publikacje do badania	<i>Beeh 2012</i>	<i>Fogarty 2011</i>	<i>Verkindre 2010</i>	<i>Arievich 2012</i>

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)
Identyfikator badania	NCT 01154127	NCT 00856193	NCT 00501852	NCT 01119950
Komentarz	Badanie przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over [^])	Badanie przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over [^])	Badanie przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over [^])	Badanie przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over [^])

[^]Eksperyment kliniczny oparty na założeniu, że grupa chorych, po przyjęciu serii danego leku, otrzymuje serię następnego leku, a inna grupa chorych przyjmuje te leki w odwrotnej kolejności. Przy ocenie wyników badania należy uwzględnić możliwość przeniesienia efektu działania pierwszego leku na okres podawania kolejnego leku.

^{^^}Informacje zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov)

#Wielkość próby została oszacowana na 80 osób, aby z mocą 80% wykryć 90-sekundową poprawę wytrzymałości fizycznej pomiędzy GLY a PL, przy SD wynoszącym 200 sekund;

@Wielkość próby oszacowano na 26 pacjentów (32 poddano procesowi randomizacji, aby około 26 ukończyło badanie), aby z mocą 90% mocy wykryć klinicznie istotne różnice pomiędzy GLY a PL w ocenie pola pod krzywą AUC (wzrost o 120 ml znormalizowanej wartości AUC dla FEV₁ w następującym przedziale czasowym 0-24h), przy SD wynoszącym 180 ml (poziom istotności statystycznej p = 0,05);

\$ Wielkość próby oszacowana została na 73 osoby (przy założeniu, że rezygnacje z badania będą na poziomie 15), aby z mocą 80% wykryć różnice pomiędzy omawianymi lekami a placebo w ocenie FEV₁ (wzrost o \geq 120 ml);

*Wielkość próby została oszacowana na 360 pacjentów (zakładając, iż wskaźnik rezygnacji z badania wynosi 17%), aby z mocą 80% wykryć maksymalną różnicę pomiędzy analizowaną interwencją podawaną raz lub dwa razy w ocenie FEV₁ (spadek o 40 mL).

Włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa badania cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badania oceniono na 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia (nie przedstawiono jedynie zastosowanej metody randomizacji). Analizowane próby kliniczne są eksperymentami, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Przy porównaniach glikopironiowego bromku z placebo zawsze zachowywano podwójne zaślepienie. Natomiast tiotropium podawane było bez zachowania zaślepienia (*open-label*). W badaniach podano dokładne opisy zaślepienia (informacje zaczerpnięte ze strony www.clinicaltrials.gov).

Wszystkie omawiane badania były przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*). Tego typu eksperyment kliniczny oparty jest na założeniu, że grupa chorych, po przyjęciu serii danego leku, otrzymuje serię następnego leku, a inna grupa chorych przyjmuje te leki w odwrotnej kolejności. A zatem: każdy pacjent stanowi kontrolę sam dla siebie (leczony lekiem A vs leczony lekiem B) oraz losowo przydzielana jest sekwencja leczenia (lek A, potem lek B lub odwrotnie). Przy ocenie wyników badania należy uwzględnić możliwe źródła wypaczeń: efekt przeniesienia (*carry-over effect*) i efekt fazy leczenia (*period effect*). Badania przeprowadzone w schemacie grup krzyżowych są ogólnie stosowane m.in. w chorobach przewlekłych, do których zalicza się omawiana jednostka chorobowa (POChP), szczególnie dla leków o szybkim działaniu. Tego typu badania stosuje się celem: zwiększenia mocy testu (wymagana mniejsza liczebność próby).

Autorzy włączonych eksperymentów dołączyli opis kalkulacji prób odpowiednich dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami (szczegółowy opis powyżej). We wszystkich badaniach po pierwszej serii leku następował okres *washout* trwający od 7 do 21 dni. Ocena bezpieczeństwa wszystkich włączonych badań została przedstawiona dla populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Z uwagi na różne okresy obserwacji (7, 14, 21 i 28 dni) oraz brak ogólnie uznanych metod metaanalizy w przypadku badań typu *cross-over*, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa zostaną przedstawione osobno.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o przepływie pacjentów w badaniach *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010* wraz z wyszczególnieniem rezygnacji.

Tabela 60
Przeływ pacjentów wraz z wyszczególnieniem liczby rezygnacji (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*)^^

Badanie	Poszczególne etapy badania		Liczba pacjentów, n	
			GLY 50 µg » PL	PL » GLY 50 µg
<i>GLOW 3</i> (II A)	Etap I (21 dni)	Początek leczenia	55	53
		Zakończenie etapu	52	47
		Rezygnacje	3 pacjentów: ▪ AEs: 3 pts.	6 pacjentów: ▪ AEs: 4 pts. ▪ Wycofanie zgody: 2 pts.
	Etap II - <i>washout</i> (14-28 dni)	Początek leczenia	52	47
		Zakończenie etapu	49	47

Badanie	Poszczególne etapy badania		Liczba pacjentów, n	
			GLY 50 µg » PL	PL » GLY 50 µg
	Etap III (21 dni)	Rezygnacje	3 pacjentów: ▪ AEs: 2 pts. ▪ Nieprawidłowości proceduralne: 1 pts	0 pacjentów
		Początek leczenia	49	47
		Zakończenie etapu	49	46
		Rezygnacje	0 pacjentów	1 pacjentów: ▪ Naruszenie protokołu: 1 pt.
Fogarty 2011 (II A)	Etap I (21 dni)	Początek leczenia	16	17
		Zakończenie etapu	16	17
		Rezygnacje	0 pacjentów	0 pacjentów
	Etap II (21 dni)	Początek leczenia	16	17
		Zakończenie etapu	16	15
		Rezygnacje	0 pacjentów	2 pacjentów: ▪ Nieprawidłowości proceduralne: 1 pt. ▪ Utrata z okresu follow-up: 1 pt.
Verkindre 2010 (II A)	Ogółem (overall study)	Początek leczenia	Ogółem	83
			GLY 12,5 µg	55
			GLY 25 µg	51
			GLY 50 µg	53
			GLY 100 µg	54
			PL	55
			TIO 18 µg	55
		Zakończenie etapu	78	
		Rezygnacje	5 pacjentów: ▪ AEs: 3 pts; ▪ Wycofanie zgody: 2 pts.	

^^Informacje zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov)

7.11.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badań (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievidh 2012). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo w w/w badaniach.

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012 [12, 13, 14, 15]

Badanie	GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; Wskaźnik FEV₁ w pierwszej sekundzie na poziomie $< 80\%$ i $\geq 40\%$ przewidywanej wartości należnej; Wskaźnik FEV₁/FVC $< 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; Wskaźnik FEV₁ po bronchodilatatorze w pierwszej sekundzie na poziomie $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; Wskaźnik FEV₁/FVC $< 0,7$ na pierwszej wizycie; Wartość FEV₁ wzrosła o $\geq 5\%$ po inhalacji ipratropium w próbie rozkurczowej. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2006) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat (zdefiniowane, jako 20 papierosów/dzień przez okres 10 lat lub 10 papierosów/dzień przez okres 20 lat); Pacjenci musieli odbyć inhalację 80 μg ipratropium, celem określenia wyników FEV₁ po bronchodilatatorze; Wskaźnik FEV₁ po bronchodilatatorze w pierwszej sekundzie na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; Wskaźnik FEV₁/FVC $< 0,7$. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2006) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat (zdefiniowane, jako 20 papierosów/dzień przez okres 10 lat lub 10 papierosów/dzień przez okres 20 lat); Pacjenci musieli odbyć inhalację 80 μg ipratropium, celem określenia wyników FEV₁ po bronchodilatatorze; Wskaźnik FEV₁ po bronchodilatatorze w pierwszej sekundzie na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; Wskaźnik FEV₁/FVC po bronchodilatatorze $< 0,7$ podczas wizyty screeningowej.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Infekcje dolnego układu pokarmowego w ciągu 6 tygodni przed skringiem; Współistniejące choroby płuc; Przewlekła hypoksemia 	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła hypoksemia (niedotlenienie) wymagająca długotrwałej codziennej terapii tlenem; Infekcje układu oddechowego 	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła hypoksemia (niedotlenienie) wymagająca długotrwałej codziennej terapii tlenem; Hospitalizacja wynikająca z zaostrzenia chorób układu 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja wynikająca z zaostrzenia chorób układu oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skringiem; Infekcje układu

Badanie	GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)
	<p>(niedotlenienie) wymagająca długotrwałej codziennej terapii tlenem;</p> <ul style="list-style-type: none"> Astma, nowotwory stwierdzone w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat; Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skringingu pacjentów; Objawowy przerost prostaty, niedrożność szyi pęcherza moczowego; Niewydolność nerek w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Zatrzymanie moczu; Jaskra z wąskim kątem przesączania; Niedobór alfa-1 antytrypsyny; Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej; Stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane w związku z inhalacją antycholinergikami, długo i krótko działających β2-agonistów lub stosowaniem amin sympatykomimetycznych; Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; Kobiety o potencjale rozrodczym niestosujące antykoncepcji; Pacjenci z $W_{max} < 20$ W; Pacjenci, którzy w okresie wyjściowym osiągnęli wyniki powyżej 25 minut w ćwiczeniach wytrzymałościowych. 	<p>w ciągu 6 tygodni przed skringiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja wynikająca z zaostrzenia chorób układu oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skringiem; Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; Kobiety o potencjale rozrodczym, chyba, że stosowały odpowiednie metody antykoncepcji; Astma w wywiadzie; Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc podczas skringingu lub zespół QT w wywiadzie; Stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane w związku ze stosowaniem antycholinergików lub przeciwwskazania do stosowania preparatów przeciwmuskarynowych; Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej. Pacjenci, którzy nie potrafią obsługiwać się urządzeniami do wykonywania badań lub procedur spirometrycznych. 	<p>oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skringiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> Infekcje układu oddechowego (lub jedna infekcja w ciągu 6 tygodni przed skringiem); Astma w wywiadzie; Nowotwory stwierdzone w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); Wydłużenie QTc podczas skringingu lub zespół wydłużonego QT w wywiadzie; Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; Kobiety o potencjale rozrodczym niestosujące antykoncepcji; Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta; Stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane związane z przyjęciem ocenianych w badaniu leków; Pacjenci, którzy nie potrafią obsługiwać się urządzeniami do wykonywania badań lub procedur spirometrycznych. 	<p>oddechowego w ciągu 4 tygodni przed skringiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> Wydłużenie QTc podczas skringingu lub zespół wydłużonego QT w wywiadzie; Przewlekła hypoksemia (niedotlenienie) wymagająca długotrwałej codziennej terapii tlenem; Astma, cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu II oraz nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego zlokalizowanego na skórze) stwierdzone w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat; Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej. Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; Kobiety o potencjale rozrodczym niestosujące antykoncepcji; W wywiadzie, niekorzystna reakcja na którykolwiek z badanych leków.

W_{max} - wydolność fizyczna (ang. *maximal workload*) zdefiniowana jako maksymalne obciążenie w czasie 30-sekundowej próby wysiłkowej określone na poziomie ≥ 40 obrotów/minutę;

We wszystkich włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa próbach klinicznych, badaną populację stanowili dorośli chorzy obojga płci z potwierdzoną klinicznie przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), której stopień zaawansowania zaklasyfikowano według wytycznych GOLD 2006 (*Verkindre 2010*) lub 2008 (*GLOW 3, Fogarty 2011, Arievidh 2012*) jako: umiarkowany lub ciężki. Kryteria włączenia oraz wyłączenia zostały przedstawione bardzo dokładnie. Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań: *GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012* [12, 13, 14, 15]

Parametr		GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)	
					GLY	PL
Liczebność populacji, N		108	33	83	92	91
Średni wiek w latach, (SD)		60,5 (8,64)	60,5 (9,1)	64,4 (9,0)	59,2 (8,14)	63,2 (7,67)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	63 (58)	22 (66,7)	69 (83,1)	56 (60,9)	56 (61,5)
	Kobiety	45 (42)*	11 (33,3)*	14 (16,9)*	36 (39,1)*	35 (38,5)*
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)		26,6 (4,00)	bd	bd	bd	bd
Rasa, n (%)	Kaukaska	104 (96)	31 (93,9)	58 (69,9)	bd	bd
	Czarna	bd	2 (6,1)	-	bd	bd
	Azjatycka	bd	-	25 (30,1)	bd	bd
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		bd	4,8 (3,8)	6,7 (6,2)	bd	bd
Wcześniejsze przyjmowanie wziewnych glikokortykosteroidów [^] , n (%)		37 (34,3)	bd	bd	bd	bd
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		46,1 (21,20)	bd	50,1 (29,6)	39,3 (19,91)	40,4 (20,84)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	43 (40)	bd	43 (51,8)	45 (48,9)	52 (57,1)
	Aktualni palacze	65 (60)	bd	40 (48,2)	47 (51,1)	39 (42,9)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		bd	1,8 (0,8)	1,3 (0,4)	bd	bd
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,7 (0,45)	2,1 (0,8)	1,5 (0,4)	bd	bd

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr	GLOW 3 (II A)	Fogarty 2011 (II A)	Verkindre 2010 (II A)	Arievich 2012 (II A)	
				GLY	PL
Średnia wartość FVC przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)	bd	3,3 (1,2)	2,9 (0,6)	bd	bd
Średnia wartość FVC po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)	3,5 (1,02)	3,7 (1,3)	3,3 (0,6)	bd	bd
Średnia wartość należnej FEV ₁ przed bronchodilatorem w %, (SD)	bd	58,9 (21,1)	46,0 (12,8)	bd	bd
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)	57,1 (8,52)	69,7 (21,1)	52,7 (12,6)	bd	bd
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej (SD)	19,2 (11,43)	21,8 (16,0)	16,3 (13,2)	bd	bd
Średnia wartość FEV ₁ /FVC przed bronchodilatorem w %, (SD)	bd	54,0 (10,00)	bd	bd	bd
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)	0,5 (0,09)&	56,7 (10,6)	46,6 (10,4)	46,41 (9,29)	48,22 (10,65)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

bd – brak danych;

*Średnia wartość FEV₁/FVC po bronchodilatatorze była odmienna niż pozostałych analizowanych badaniach;

^Wziewne kortykosteroidy takie jak: budesonid (z lub bez formoterolu fumaranu), propionian flutykazonu, propionian flutikazonu i salmeterolu.

W analizowanych badaniach charakterystyki kliniczne oraz demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy badanymi grupami.

7.11.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowane w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arieovich 2012). Wszystkie analizowane badania były przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych.

Tabela 63.
Charakterystyka interwencji (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arieovich 2012) [12, 13, 14, 15]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
GLOW 3 (II A)	GLY 50 µg	50 µg/d	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI Breezhaler® (rano między 8:00-11:00)	21 dni*
	PL	-	Inhalator Breezhaler® (z placebo miał identyczny wygląd (wielkość, kształt, rozmiar) jak inhalator z lekiem aktywnym)	
Fogarty 2011 (II A)	GLY 50 µg	50 µg/d	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI Breezhaler® (rano między 8:00-11:00)	14 dni^
	PL	-	Inhalator Breezhaler® z placebo miał identyczny wygląd (wielkość, kształt, rozmiar) jak inhalator z lekiem aktywnym)	
Verkindre 2010 (II A)	GLY 50 µg	50 µg/d**	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano między 8:00-10:00)	7 dni***
	TIO 18 µg	18 µg /d	Doustnie za pomocą inhalatora Handihaler® (rano między 8:00-10:00)	
	PL	-	Inhalator z placebo miał identyczny wygląd (wielkość, kształt, rozmiar) jak inhalator z lekiem aktywnym	
Arieovich 2012 (II A)	GLY 50 µg	50 µg/d**	Za pomocą inhalatora (rano między 8:00-10:00)	28 dni
	PL	-	Placebo podawane wieczorem	

* Grupa A, po 21-dniowej terapii GLY (N= 55 pts), otrzymuje 21-dniową terapię PL, a grupa B (N = 53 pts) przyjmuje oceniane leki (GLY oraz PL) w odwrotnej kolejności. Pomiędzy dwoma okresami leczenia, następuje okres wyptukania (*washout*) wynoszący od 14 do 21 dni;

^ Grupa A, po 14-dniowej terapii GLY (N= 16 pts), otrzymuje 21-dniową terapię PL, a grupa B (N = 15 pts) przyjmuje oceniane leki (GLY oraz PL) w odwrotnej kolejności. Pomiędzy dwoma okresami leczenia, następuje okres wyptukania (*washout*) wynoszący od 14 do 21 dni;

** W badaniu analizowano również takie dawki GLY jak: 12,5 µg, 50 µg, 100 µg – nie będące przedmiotem niniejszej analizy;

*** 6 analizowanych grup terapeutycznych (GLY: 12,5 µg, 25 µg, 50 µg, 100 µg TIO 18 µg oraz PL) ocenianych w schemacie *cross-over* z okresem wyptukania występującym pomiędzy okresami leczenia wynoszącym 7 dni;

^^ W badaniu analizowano również takie dawki GLY jak: (12,5 µg/dobę lub 2 razy na dobę, 25 µg/dobę lub 2 razy na dobę, 50 µg/2 razy na dobę i 100 µg/dobę oraz placebo) – nie będące przedmiotem niniejszej analizy.

Należy podkreślić, iż każda kapsułka GLY 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.

W próbach klinicznych *GLOW 3* oraz *Fogarty 2011* pacjentów losowo przypisano do grupy glikopironiowego bromku lub do grupy placebo. Po zastosowanym w badaniach okresie leczenia (21 dni dla badania *GLOW 3* oraz 14 dni dla badania *Fogarty 2011*) pacjenci przez 14-21 dni uczestniczyli w okresie *washout*, a następnie przyjmowali oceniane leki w odwrotnej kolejności. W obu badaniach zastosowano podwójne maskowanie.

Natomiast w próbie klinicznej *Verkindre 2010* podwójnie zaślepienie dotyczyło jedynie ocenianej interwencji (wszystkie analizowane dawki) oraz placebo. Tiotropium było podawane w schemacie *open-label*. W powyższej próbie klinicznej zastosowano również metodykę grup skrzyżowanych, a zastosowany okres leczenia, jak również wyplukiwania (*washout*) wynosił 7 dni.

Podczas badania *GLOW 3* oraz *Verkindre 2010* dozwolone było zastosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu.

W badaniu *Arievich 2012* pacjentów zrandomizowano do grupy glikopironiowego bromku lub do grupy placebo. Po 28 dniach leczenia następował 7-dniowy okres (*washout*), a następnie przyjmowali oceniane leki w odwrotnej kolejności.

7.11.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badań *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010* analizowali bezpieczeństwo GLY vs PL (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012*) oraz GLY vs TIO (*Verkindre 2010*) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Poważne działania niepożądane;
- Działania niepożądane;
- Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne.

Ocena bezpieczeństwa dla krótkiego okresu leczenia (7, 14, 21, 28 dni) została przedstawiona dla populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

7.11.3.1. Zgony

Jedynie w badaniu *GLOW 3* została zamieszczona informacja dotycząca omawianego punktu końcowego. W omawianej próbie klinicznej nie odnotowano zgonów dla krótkiego okresu obserwacji. W próbach klinicznych *Fogarty 2011* oraz *Verkindre 2010* nie zamieszczono danych

dotyczących odnotowanych przypadków śmiertelnych. Należy jednak przypuszczać, iż ich po prostu nie odnotowano. W badaniu *Arievich 2012* odnotowano wyłącznie 1 przypadek zgonu (2 etap badania) w grupie otrzymującej GLY. Autorzy publikacji zaznaczyli, iż zgon nie był związany z zastosowanym lekiem.

7.11.3.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *GLOW 3* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych (wraz z podziałem na analizowane grupy terapeutyczne). Natomiast, w badaniu *Arievich 2012* oceniono częstość rezygnacji z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W próbie klinicznej *Fogarty 2011* przedstawiono wyniki dla GLY oraz PL dotyczące jedynie rezygnacji z badania ogółem. Dane z badania *Verkindre 2010* zostały podane łącznie dla wszystkich analizowanych grup, uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych.

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

Tabela 64.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; GLY vs PL (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Arievich 2012*) [12, 13, 15]

Badanie	Rezygnacje z badania	I	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Fogarty 2011</i> (II A)	Ogółem	GLY 50 µg	14 dni	31	0 (0,0)	0,14 (0,008; 2,28)^
		PL		33	2 (6,0)	
<i>GLOW 3</i>	Ogółem	GLY 50 µg	21 dni	55*	6 (10,9)	0,80 (0,21; 3,04)
		PL		53*	7 (13,2)	
<i>GLOW 3</i>	Z powodu działań niepożądanych^^	GLY 50 µg	21 dni	55*	5 (9,1)	1,23 (0,25; 6,54)
		PL		53*	4 (7,5)	
<i>Arievich 2012</i> (II A)	Z powodu poważnych działań niepożądanych	GLY 50 µg	28 dni	92	1 (1,1)	0,49 (0,01; 9,58)
		PL		91	2 (2,2)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; I – interwencja;

^Obliczono metodą Peto;

^^ Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych wystąpiły jedynie w pierwszym etapie badania oraz w okresie *washout* (szczegóły w Tabela 28)

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż w ocenie rezygnacji z badania nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a placebo. Otrzymane ilorazy szans dla krótkiego okresu obserwacji (14, 21, 28 dni) nie wykazują istotności statystycznej zarówno w ocenie rezygnacji z badania ogółem, jak i rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych.

7.11.3.3. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane

W badaniach *GLOW 3*, *Fogarty 2011* oraz *Verkindre 2010*, *Arievich 2012* jako punkt końcowy oceniono częstość występowania działań niepożądanych, które sklasyfikowano jako poważne. Dodatkowo w próbie klinicznej *Fogarty 2011* zamieszczono informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych.

Tabela 65.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych podczas krótkiego okresu leczenia (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012*) [12, 13, 14, 15]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>GLOW 3</i> (II A)	GLY 50 µg	21 dni	102	1 (1,0)	7,39 (0,15; 372,38)^
	PL		102	0 (0,0)	
<i>Fogarty 2011</i> (II A)	GLY 50 µg	14 dni	31	0 (0,0)	-
	PL		33	0 (0,0)	
<i>Verkindre 2010</i> (II A)	GLY 50 µg	7 dni	53	1 (1,9)	7,67 (0,15; 386,97)^
	PL		55	0 (0,0)	
	GLY 50 µg		53	1 (1,9)	7,53 (0,15; 379,54)^
	TIO 18 µg		54	0 (0,0)	
<i>Arievich 2012</i> (II A)	GLY 50 µg	28 dni	92	3 (3,3)	0,99 (0,13; 7,59)
	PL		91	3 (3,3)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w badaniu *Arievich 2012* odnotowano porównywalny odsetek pacjentów, u których odnotowano poważne działania niepożądane. W przypadku pozostałych analizowanych prób klinicznych jedynie w grupie ocenianej interwencji odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych (1 pacjent z badania *GLOW 3*: wypadnięcie dysku oraz 1 pacjent z badania *Verkindre 2010*: rak żołądka). W opinii badaczy oba przypadki SAE nie były związane z ocenianą interwencją. W pozostałych grupach (tj. placebo oraz tiotropium) nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w ocenie krótkiego okresu obserwacji oceniana interwencja jest terapią dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z POChP. Należy jednak pamiętać, iż analizowane eksperymenty są próbami klinicznymi typu *cross-over* i przy ocenie wyników badania należy uwzględniać możliwe źródła wypaczeń: efekt przeniesienia (*carry-over effect*) i efekt fazy leczenia (*period effect*).

7.11.3.4. Działania niepożądane ogółem

Autorzy prób klinicznych *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010* oraz *Arievich 2012* poddali ocenie częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem po krótkim okresie obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem podczas krótkiego okresu leczenia (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012*) [12, 13, 14, 15]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
GLOW 3 (II A)	GLY 50 µg	21 dni	102	30 (29,4)	1,28 (0,66; 2,51)
	PL		102	25 (24,5)	
Fogarty 2011 (II A)	GLY 50 µg	14 dni	31	2 (7)	0,50 (0,04; 3,85)
	PL		33	4 (12)	
Verkindre 2010 (II A)	GLY 50 µg	7 dni	53	11 (20,8)	1,80 (0,57; 5,96)
	PL		55	7 (12,7)	
	GLY 50 µg		53	11 (20,8)	1,76 (0,56; 5,84)
	TIO 18 µg		54	7 (13,0)	
Arievich 2012 (II A)	GLY 50 µg	28 dni	92	26 (28,3)	0,84 (0,43; 1,66)
	PL		91	29 (31,9)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych ogółem w grupie GLY 50 µg mieściła się w przedziale od 7% do 29,4%. W przypadku grupy placebo odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy wynoszą 12% - 31,9%.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (GLY vs PL oraz GLY vs TIO) dla krótkiego okresu leczenia wynoszącego 7, 14, 21 oraz 28 dni odpowiednio dla prób klinicznych *Verkindre 2010*, *Fogarty 2011*, *GLOW 3* oraz *Arievich 2012* nie zaobserwowano istotnych różnic w ocenie omawianego punktu końcowego. Wszystkie obliczone ilorazy szans dla porównania GLY vs PL oraz GLY vs TIO nie wykazują istotności statystycznej.

Należy podkreślić również fakt, iż w eksperymencie *Verkindre 2010* dla pozostałych dawek glikopironiowego bromku nie zaobserwowano różnic w częstości działań niepożądanych ogółem (tj. 12,5 µg – 20%, 25 µg – 21,6% oraz 100 µg – 14,8%) w porównaniu do grupy GLY 50 (20,8%), PL (12,7%) oraz TIO (13,0%). A zatem bez względu na zastosowaną dawkę GLY, liczba zaobserwowanych działań niepożądanych utrzymywała się na podobnym poziomie.

7.11.3.5. Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono częstość wystąpienia działań niepożądanych występujących w próbach klinicznych *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010* oraz *Arievich 2012*. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 67.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; GLY vs PL oraz GLY vs TIO (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012*) [12, 13, 14, 15]

Badanie	Działanie niepożądane	I	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
GLOW 3 (II A)	Zapalenie nosogardzieli	GLY 50 µg	21 dni	102	5 (4,9)	1,26 (0,26; 6,56)
		PL		102	4 (3,9)	
	Ból głowy	GLY 50 µg		102	3 (2,9)	0,74 (0,11; 4,52)
		PL		102	4 (3,9)	
	Nasilenie objawów POChP	GLY 50 µg		102	3 (2,9)	1,0 (0,13; 7,65)
		PL		102	3 (2,9)	
	Ból pleców	GLY 50 µg		102	3 (2,9)	1,52 (0,17; 18,47)
		PL		102	2 (2,0)	
	Kaszel	GLY 50 µg		102	3 (2,9)	3,06 (0,24; 162,23)
		PL		102	1 (1,0)	
	Ból stawów	GLY 50 µg		102	1 (1,0)	1,0 (0,06; 16,10)^
		PL		102	1 (1,0)	
	Obrzęk stawów	GLY 50 µg		102	0 (0,0)	0,13 (0,008; 2,16)^
		PL		102	2 (2,0)	
	Ból gardła	GLY 50 µg		102	2 (2,0)	7,46 (0,46; 120,13)^
		PL		102	0 (0,0)	
	Wyciek z nosa	GLY 50 µg		102	2 (2,0)	7,46 (0,46; 120,13)^
		PL		102	0 (0,0)	
	Ból zęba	GLY 50 µg		102	1 (1,0)	1,0 (0,06; 16,10)^
		PL		102	1 (1,0)	
Fogarty 2011 (II A)	Dyskomfort okolic brzucha	GLY 50 µg	31	1 (3,0)	7,88 (0,16; 397,96)^	
		PL	33	0 (0,0)		
	Zapalenie ozębnej	GLY 50 µg	31	0 (0,0)	0,14	

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Działanie niepożądane	I	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	
	Ból zęba	PL	7 dni	33	1 (3,0)	(0,002; 7,26)^	
		GLY 50 µg		31	0 (0,0)	0,14 (0,002; 7,26)^	
	PL	33		1 (3,0)			
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	GLY 50 µg		31	0 (0,0)	0,14 (0,002; 7,26)^	
		PL		33	1 (3,0)		
	Dysfonia	GLY 50 µg		31	0 (0,0)	0,14 (0,002; 7,26)^	
		PL		33	1 (3,0)		
	Świąd	GLY 50 µg		31	1 (3,0)	7,88 (0,16; 397,96)^	
		PL		33	0 (0,0)		
	Verkindre 2010 (II A)	Ból głowy		GLY 50 µg	53	1 (1,9)	7,67 (0,15; 386,97)^
				PL	55	0 (0)	
				GLY 50 µg	53	1 (1,9)	0,50 (0,008; 9,94)
				TIO 18 µg	54	2 (3,7)	
		Katar		GLY 50 µg	53	0 (0)	0,14 (0,002; 7,08)^
PL			55	1 (1,8)			
GLY 50 µg			53	0 (0)	-		
TIO 18 µg			54	0 (0)			
Kaszel		GLY 50 µg	53	0 (0)	0,14 (0,009; 2,23)^		
		PL	55	2 (3,6)			
		GLY 50 µg	53	0 (0)	-		
		TIO 18 µg	54	0 (0)			
Zapalenie nosogardzieli		GLY 50 µg	53	0 (0)	0,14 (0,003; 7,08)^		
		PL	55	1 (1,8)			
		GLY 50 µg	53	0 (0)	-		
		TIO 18 µg	54	0 (0)			
Ból zęba		GLY 50 µg	53	2 (3,8)	7,82 (0,48; 126,76)^		
		PL	55	0 (0)			
	GLY 50 µg	53	2 (3,8)	2,08			

Badanie	Działanie niepożądane	I	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
		TIO 18 µg		54	1 (1,9)	(0,10; 124,90)
Arievich 2012 (II A)	Zapalenie nosogardzieli	GLY 50 µg	28 dni	92	4 (4,3)	0,64 (0,13; 2,83)
		PL		91	6 (6,6)	
	Nasilenie objawów POChP	GLY 50 µg		92	0 (0,0)	0,13 (0,02; 0,93)^
		PL		91	4 (4,4)	
	Ból głowy	GLY 50 µg		92	3 (3,3)	0,48 (0,07; 2,33)
		PL		91	6 (6,6)	
	Duszność	GLY 50 µg		92	3 (3,3)	7,48 (0,77; 72,75)^
		PL		91	0 (0,0)	
	Kaszel	GLY 50 µg		92	0 (0,0)	0,19 (0;00; 5,26)&
		PL		91	2 (2,2)	
	Biegunka	GLY 50 µg		92	0 (0,0)	-
		PL		91	0 (0,0)	
	Suchość w ustach	GLY 50 µg		92	1 (1,1)	1,01 (0,01; 80,23)
		PL		91	1 (1,1)	
	Infekcje dolnych dróg oddechowych	GLY 50 µg		92	0 (0,0)	-
		PL		91	0 (0,0)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto;

&Obliczone metodą M-H z korektą

Częstość występowania obserwowanych działań niepożądanych była niska, nieprzekraczająca kilku procent. Wyżej wymienione działania niepożądane były w większości łagodne lub umiarkowane oraz przemijające. Wszystkie odnotowane działania niepożądane zdaniem badaczy poszczególnych badań zostały określone, jako niezwiązane z ocenianą interwencją.

Obliczone ilorazy szans prawie wszystkich wyżej wymienionych działań niepożądanych nie wykazywały istotności statystycznej. Jedynie częstość wystąpienia nasilenia objawów POChP odnotowana w badaniu *Arievich 2012* była istotnie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy placebo. Powyższy wynik jest istotny statystycznie na korzyść GLY [OR = 0,13 (95% CI: 0,02; 0,93)].

A zatem można stwierdzić, iż oceniana interwencja jest terapią bardzo dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim POChP dla krótkiego okresu obserwacji.

Należy podkreślić również fakt, iż dla pozostałych dawek glikopironiowego bromku (tj. 12,5 µg, 25 µg oraz 100 µg) nie zaobserwowano różnic w częstości poszczególnych działań

niepożądanych w porównaniu do grupy GLY 50, PL oraz TIO. A zatem bez względu na zastosowaną dawkę GLY, liczba zaobserwowanych działań niepożądanych utrzymywała się na stałym poziomie.

7.11.3.6. Parametry życiowe, wyniki laboratoryjne

W badaniach *GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010* oraz *Arievich 2012* przedstawiono informacje dotyczące parametrów życiowych oraz wyników laboratoryjnych.

Szczegółowe informacje zostały zawarte w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne (*GLOW 3*, *Fogarty 2011*, *Verkindre 2010*, *Arievich 2012*)
[12, 13, 14, 15]

Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne	
<i>GLOW 3 (II A)</i>	W badaniu <i>GLOW 3</i> w czasie trwania leczenia nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych, wynikach EKG oraz odchyień od normy w wynikach badań laboratoryjnych (biochemicznych oraz hematologicznych).
<i>Fogarty 2011 (II A)</i>	W czasie badania <i>Fogarty 2011</i> nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w ocenie parametrów hematologicznych oraz biochemicznych. Ponadto, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych oraz wyników EKG.
<i>Verkindre 2010 (II A)</i>	Autorzy badania <i>Verkindre 2010</i> stwierdzili, iż w czasie trwania badania nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w ocenie parametrów hematologicznych, biochemicznych oraz wyników badania moczu. Nie stwierdzono również klinicznie istotnych zmian w ciśnieniu skurczowym oraz rozkurczowym krwi.
<i>Arievich 2012 (II A)</i>	Nie stwierdzono znamienych klinicznie zmian w parametrach hematologicznych lub w wartościach parametrów biochemicznych podczas trwania badania. W przypadku parametrów życiowych odnotowano niewielkie różnice we wszystkich grupach GLY. Średnie wartości minimalne i maksymalne wynosiły: dla tętna (40-90 uderzeń na minutę), ciśnienie rozkurczowe (50-90 mmHg), a ciśnienie skurczowe (90-140mmHg). Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zapisie EKG po 28 dniach leczenia względem wartości wyjściowych.

7.11.3.7. Tolerancja wysiłku

W badaniu *GLOW 3* analizowano tolerancję wysiłku u pacjentów w grupie eksperymentalnej leczonej GLY, jak również kontrolnej stosującej placebo.

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie wyższą w porównaniu z grupą kontrolną (PL) tolerancję wysiłku po 3 tygodniach leczenia (dzień 21).

Obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM) różnica pomiędzy ocenianymi grupami interwencyjnym (GLY vs PL) w tolerancji wysiłku wynosi 88,9 s. Uzyskana pomiędzy grupami pacjentów różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów stosujących GLY i wynosi w przybliżeniu 21% ($p < 0,001$).

7.12. GLOW 1 [16], SHINE [20]

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badanie kliniczne, w których dla 26-tygodniowego okresu obserwacji porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (GLOW 1, SHINE).

Próba kliniczna GLOW 1 w rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) znajduje się pod numerem: NCT 01005901. Eksperyment GLOW 1 nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak adekwatnej grupy kontrolnej. Natomiast próba kliniczna SHINE w rejestrze badań klinicznych (clinicaltrials.gov) znajduje się pod numerem: NCT 01202188. Eksperyment SHINE nie został opublikowany, a wyniki przedstawione w analizie bazują na dostarczonym przez Firmę Zlecającą protokole badania [data on file].

Autorzy raportu włączyli badania GLOW 1 oraz SHINE do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby, jak również istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych

Szczegółowe dane dotyczące badań GLOW 1 oraz SHINE zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (GLOW 1, SHINE) [16, 20]

Badanie		GLOW 1 (II A)	
Ocena w skali Jadad		4 punkty*	
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 97^^	
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaslepienie, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres washout oraz 14-dniowy okres run-in. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (allocation concealment) nie zostały przedstawione.	
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: GLY vs PL w stosunku 2:1. Autorzy publikacji nie podali szczegółowych informacji dotyczących sposobu randomizacji pacjentów.	

Badanie		GLOW 1 (II A)	
	Zaślepienie	Podwójne (<i>double-blind</i>) – 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. Lek aktywny, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora SDDPI^^.	
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości GLY nad placebo	
Oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Rezygnacja z badania; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane; ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne. 	
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	
Populacja ITT		Nie zachowana	
Utrata pacjentów z badania		102 pacjentów w grupie GLY oraz 58 w grupie PL	
Źródła finansowania		Novartis Pharma AG.	
Publikacje do badania		D'Urzo 2011	
Identyfikator badania		NCT 01005901	

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badań GLOW 1 oraz SHINE wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Tabela 70.

Przeływ pacjentów w badaniu wraz z wyszczególnieniem liczby oraz powodów rezygnacji z badania (GLOW 1, SHINE) [16, 20]

Badanie 1	Przeływ pacjentów w badaniu, n		Skrining: N = 1324 → Randomizacja: N = 822		
			GLY 50 µg	PL	
GLOW 1 (II A)	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, N		552	270	
	Liczba pacjentów uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa [^] , n		550	267	
	Liczba pacjentów, którzy zakończyli badanie (26 tyg.), n		450	212	
	Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z badania, n (%)		102 (18,5)	58 (21,5)	
	Powody rezygnacji, n (%)	Wycofanie zgody		38 (37,3)	14 (24,1)
		AEs		30 (29,4)	16 (27,6)
		Problemy administracyjne		21 (20,6)	13 (22,4)
		Niezdawalający efekt terapeutyczny		5 (4,9)	5 (8,6)
		Naruszenie protokołu		4 (3,9)	3 (5,2)
		Zgony		2 (2,0)	3 (5,2)
		Utrata z okresu <i>follow-up</i>		1 (1,0)	2 (3,4)
Niezdolność pacjenta do korzystania z urządzeń		1 (1,0)	1 (1,7)		
Brak potrzeby stosowania leków		0 (0,0)	1 (1,7)		
█	█		█	█	
█	█		█	█	
	█		█	█	
	█		█	█	

7.12.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

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

Podsumowując, nie odnotowano istotnej heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników obu badań.

7.12.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań *GLOW 1* oraz *SHINE* przedstawiono poniżej.

Tabela 71.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *GLOW 1* [16, 20]

Badanie	<i>GLOW 1 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; Wskaźnik FEV₁ w pierwszej sekundzie na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; Wskaźnik FEV₁/FVC $< 0,7$; Podpisanie zgody na uczestnictwo w badaniu. 	
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Infekcje dolnego układu oddechowego w ciągu 6 tygodni przed skriningiem; Współistniejące choroby płuc; Astma, nowotwory płuc stwierdzone w 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; Przeciwwskazanie do stosowania tiotropium lub ipratropium lub stwierdzone w wywiadzie działania niepożądane w związku z inhalacją antycholinergicami. 	

*Dziesięć paczko-lat zdefiniowano jako wypalanie 20 papierosów na dzień w ciągu 10 lat lub 10 papierosów na dzień w ciągu 20 lat;

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań *GLOW 1* oraz *SHINE* przedstawiono poniżej.

Tabela 72.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (GLOW 1, SHINE) [16, 20]

Parametr		GLOW 1 (II A)		█	
		GLY 50 µg	PL	█	█
Liczebność populacji, N		550	267	█	█
Średni wiek w latach, (SD)		63,8 (9,47)	64,0 (8,69)	█	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	454 (82,5)	215 (80,5)	█	
	Kobiety	96 (17,5)*	52 (19,5)*	█	
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	346 (62,9)	166 (62,2)	█	
	Azjatycka	195 (35,5)	94 (35,2)	█	
	Czarna	3 (0,5)	3 (1,1)	█	█
	Inne	6 (1,1)	4 (1,4)	█	█
Zaostrzenie POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	433 (78,7)	210 (78,7)	█	█
	1	90 (16,4)	43 (16,1)	█	█
	≥ 2	27 (4,9)	14 (5,2)	█	█
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)		25,8 (5,88)	25,6 (5,60)	█	
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		5,87 (5,798)	6,49 (6,790)	█	█
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		44,9 (28,08)	44,6 (24,80)	█	█
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	370 (67,3)	176 (65,9)	█	
	Aktualni palacze	180 (32,7)	91 (34,1)	█	
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2008, n (%)	Umiarkowany	331 (60,2)	166 (62,2)	█	
	Ciężki	217 (39,5)	99 (37,1)	█	
	Bardzo ciężki	2 (0,4)	2 (0,7)	█	█
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy, (%)		301 (54,7)	136 (50,9)	█	
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)		1,34 (0,45)	1,28 (0,43)	█	█
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,49 (0,46)	1,45 (0,45)	█	█
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		54,75 (13,05)	54,33 (12,84)	█	
Średnia procentowa wartość FVC ₁ podczas próby rozkurczowej (SD)		13,0 (14,21)	15,05 (13,70)	█	
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		50,15 (10,26)	49,92 (10,22)	█	

Parametr	GLOW 1 (II A)		[REDACTED]	
	GLY 50 µg	PL	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaostrzenia POChP w ciągu roku przed włączeniem pacjentów do badania, n (%)	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Wskaźnik FEV ₁ /FVC w %	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

7.12.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach GLOW 1 oraz SHINE.

Tabela 73.
Charakterystyka interwencji (GLOW 1, SHINE) [16, 20]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
GLOW 1 (II A)	GLY	50 µg/d	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI	26 tyg.
	PL	-	Placebo podawane za pomocą inhalatora SDDPI	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Należy podkreślić, iż każda kapsułka GLY 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.

W badaniu GLOW 1 pacjentów w stosunku 2:1 poddano procesowi randomizacji do dwóch grup: glikopironiowego bromku (GLY) oraz placebo (PL). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres *washout* oraz 14-dniowy okres *run-in*. Podczas badania GLOW 1 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

7.12.4. Opis heterogeniczności klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.12.5. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.12.5.1. Zgony

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon (*GLOW 1, SHINE*) [16, 20]

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)
<i>GLOW 1 (II A)</i>	GLY 50 µg	26 tyg. leczenia	552 [^]	2 (0,4*)
	PL		270 [^]	3 (1,1*)
	GLY 50 µg	26 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	550 ^{^^}	3** (0,5)
	PL		267 ^{^^}	3 (1,1)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w obu badaniach częstość występowania zgonów była niska i wyniosła < 1,5%. Należy podkreślić, iż podczas 26-tyg. okresu leczenia oraz obserwacji w obu porównywanych grupach terapeutycznych liczba zgonów wyniosła 3 (*GLOW 1*).

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż do grupy GLY losowo przydzielono ponad 2-krotnie więcej pacjentów niż do grupy PL. Mając powyższe na uwadze częstość występowania zgonów wśród pacjentów stosujących placebo jest 2-krotnie wyższa w porównaniu z grupą stosującą GLY. Dwa zgony w grupie GLY wystąpiły z powodu nowotworu, a trzeci wystąpił w okresie 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia (*follow-up*) na skutek samobójstwa pacjenta (depresja). W grupie placebo jeden pacjent zmarł w wyniku zaostrzenia POChP, u jednego wystąpił nagły zgon sercowy, przyczyna śmierci trzeciego pacjenta nie została ustalona – zgon poprzedziły bóle brzucha, wymioty i gorączka.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.12.5.2. Rezygnacje z leczenia

W próbie klinicznej *GLOW 1* analizowano częstość występowania rezygnacji pacjentów z leczenia ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz niesatysfakcjonującego efektu leczenia. Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 26-tygodniowego okresu leczenia oraz 30-tygodniowej obserwacji.

[Redacted text block]

Liczby i odsetki dla ww. punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Liczy i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia (GLOW 1, SHINE) [16, 20]

Rezygnacje z leczenia	Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	
Ogółem	GLOW 1 (II A)	GLY 50 µg		552 [^]	102 (18,5)	
		PL		270 [^]	58 (21,5)	
Z powodu AEs	GLOW 1 (II A)	GLY 50 µg	■	552 [^]	30 (5,43*)	
		PL		270 [^]	16 (5,93*)	
	■	■		■		
	■	■		■		
	GLOW 1 (II A)	GLY 50 µg		26 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	550 ^{^^}	32 (5,8)
		PL			267 ^{^^}	19 (7,1)
■	■	■	■	■		
■	■	■	■	■		
Niesatysfakcjonujący efekt leczenia	GLOW 1 (II A)	GLY 50 µg		552 [^]	5 (0,9*)	
		PL		270 [^]	5 (1,85*)	

AEs – działania niepożądane

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Populacja ITT

^{^^} Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Wśród pacjentów leczonych GLY (GLOW 1) odnotowano nieznacznie wyższą w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą PL częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z leczenia ogółem (18,5% vs 21,5%).

■

■

■

7.12.5.2.1 Rezygnacje z powodu działań niepożądanych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 77.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane ogółem (*GLOW 1, SHINE*) [16, 20]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>GLOW 1 (II A)</i>	GLY 50 µg	26 tyg.#	550^^	46 (8,4)
	PL		267^^	24 (9,0)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

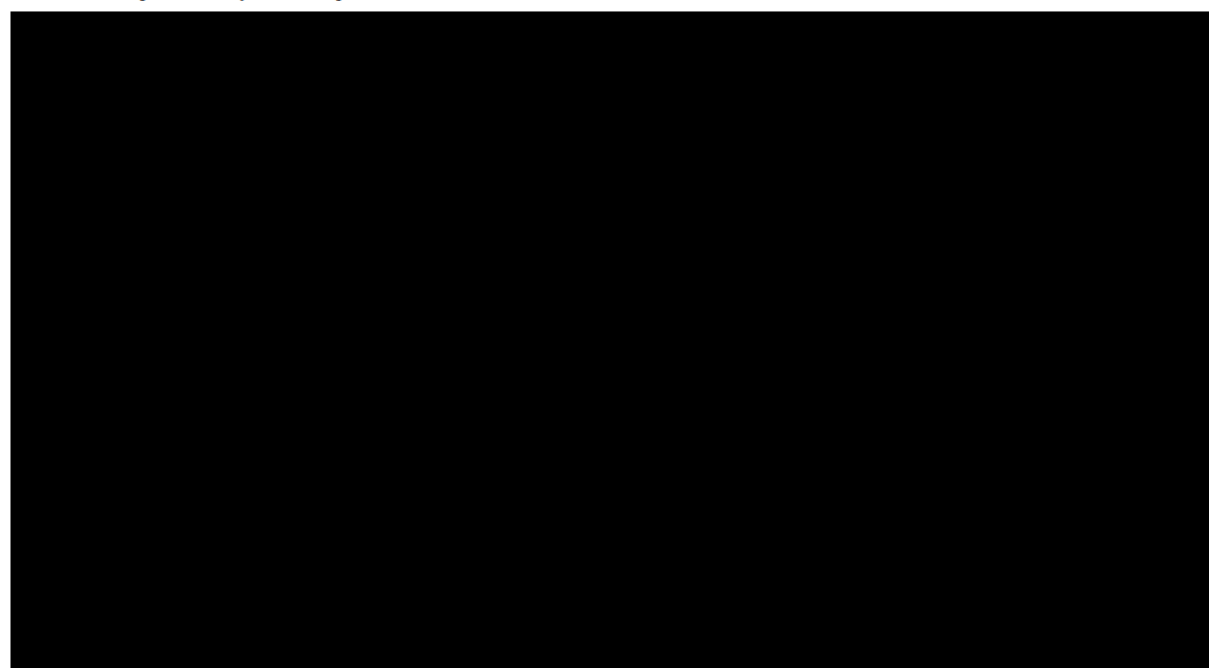
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 7.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane ogółem; GLY vs PL (*GLOW 1, SHINE*)



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.12.5.4. Poważne działania niepożądane

Jedynie w próbie klinicznej GLOW 1 analizowano częstość wystąpienia poszczególnych poważnych działań niepożądanych po 26-tyg. leczenia GLY lub PL. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych (GLOW 1) [16]

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 550]	PL [N = 267]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Nasilenie objawów POChP** (COPD worsening)	9 (1,6)	11 (4,1)	0,39 (0,14; 1,04)
Zapalenie płuc	4 (0,7)	2 (0,7)	0,97 (0,18; 5,37)^
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych	3 (0,5)	2 (0,7)	0,72 (0,11; 4,66)^
Migotanie przedsionków	3 (0,5)	0 (0,0)	4,43 (0,40; 49,63)^
Duszność	2 (0,4)	0 (0,0)	4,43 (0,23; 85,10)^
Niewydolność oddechowa	2 (0,4)	0 (0,0)	4,43 (0,23; 85,10)^
Zastoinowa niewydolność serca	2 (0,4)	0 (0,0)	4,43 (0,23; 85,10)^
Zawał mięśnia sercowego	2 (0,4)	1 (0,4)	0,97 (0,09; 10,87)^
Nowotwór płuc	2 (0,4)	0 (0,0)	4,43 (0,23; 85,10)^
Omdlenie	2 (0,4)	0 (0,0)	4,43 (0,23; 85,10)^
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	2 (0,7)	0,05 (0,002; 0,90)^
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0)	2 (0,7)	0,05 (0,002; 0,90)^

Wartości istotne statystycznie zostały pogrubione

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Włączono zaostrzenia POChP

#Włączając 5 pacjentów z grupy GLY, u których wystąpiły poważne działania niepożądane podczas 30-dniowego okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia)

^ Obliczono metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych ocenianą interwencją odnotowano nieznacznie niższą niż w grupie kontrolnej (placebo) częstość występowania nasilenia objawów POChP. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

U pacjentów leczonych GLY odnotowano niską częstość występowania migotania przedsionków, duszności, niewydolności oddechowej, zastoinowej niewydolności serca, nowotworów płuc oraz omdleń wynoszącą < 0,5%. Powyższe działania niepożądane nie wystąpiły wśród pacjentów

otrzymujących placebo. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

Należy podkreślić, iż oba przypadki wystąpienia zastoinowej niewydolności serca nie były związane z zastosowanym leczeniem (GLY).

Natomiast w przypadku oceny infekcji górnych dróg oddechowych oraz niedokrwienia mięśnia sercowego wystąpiły różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczone metodą Peto ilorazy szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych oraz niedokrwienia mięśnia sercowego wynoszą 0,05 (95% CI: 0,002; 0,90). A zatem, szanse wystąpienia omawianych punktów końcowych w grupie GLY są o 5% mniejsze od analogicznych szans w grupie kontrolnej (placebo) dla 26-tyg. okresu leczenia.

7.12.5.5. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text]

Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 79.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; GLY vs PL (GLOW 1, SHINE)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
GLOW 1 (II A)	GLY 50 µg	26 tyg.	550	317 (57,5)
	PL		267	174 (65,2)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

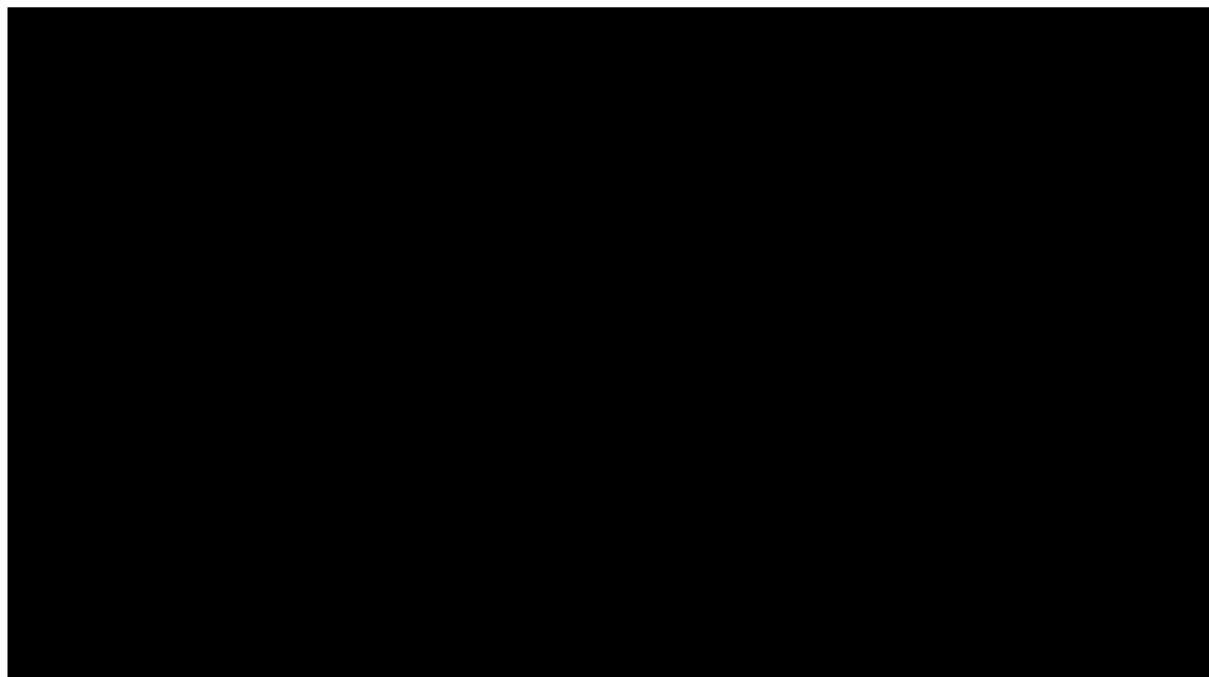
[Redacted text]

Inne działania niepożądane, w tym takie związane z mechanizmem działania cholinolityków (zaburzenia za strony układu pokarmowego, problemy z oddawaniem moczu, zatrzymanie moczu, suchość w ustach), występowały z niską częstością zarówno w grupie GLY, jak i placebo.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; GLY vs PL (GLOW 1, SHINE)



7.12.5.6. Działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem



Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem GLY vs PL (SHINE)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem były nieznacznie niższe w grupie placebo (5%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (5,9%).

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem dla 26-tygodniowego okresu obserwacji był kaszel (GLY: 4 pacjentów vs TIO: 5 pacjentów).

7.12.5.7. Działania niepożądane pogrupowane wg ciężkości

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

7.12.5.8. Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

7.12.5.9. Działania niepożądane

Tabela 83
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane; GLY vs PL (SHINE) [20]

Działania niepożądane	GLOW 1 (II A)			
	GLY 50 µg [N = 550]	PL [N = 267]		
	n (%)	n (%)		
POChP	317 [^] (57,5)	174 [^] (65,2)		
Zapalenie nosogardzieli	111 (20,2)	73 (27,3)		
Kaszel	28 (5,1)	21 (7,9)		
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	26 (4,7)	13 (4,9)		
Duszność	23 (4,2)	20 (7,5)		
Gorączka	18 (3,3)	10 (3,7)		
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	17 (3,1)	13 (4,9)		
Ból głowy	17 (3,1)	12 (4,5)		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.12.5.9.1 POChP

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.12.5.11. Nieprawidłowości w EKG

Jedynie w próbie klinicznej GLOW 1 oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania nieprawidłowości w EKG.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w EKG (GLOW 1) [16]

Nieprawidłowości w EKG	GLY 50 µg [N = 550]	PL [N = 267]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Istotne wydłużenie odcinka QTc**#	22 (4,0)	3 (1,1)	3,67 (1,09;19,28)
Długość odstępu QTc** > 500 ms	0 (0,0)	0 (0)	-
Zwiększenie długości odstępu QTc** o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	59 (10,7)	21 (7,9)	1,41 (0,82; 2,50)
Zwiększenie długości odstępu QTc** o > 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej	6 (1,1)	1 (0,4)	2,93 (0,35; 135,45)

Wartości istotne statystycznie zostały pogrubione

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**QTc oznaczone metodą Fridericia

#QTc > 450 ms dla mężczyzn i QTc > 470 ms dla kobiet

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs PL) odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia istotnego wydłużenia odcinka QTc (wydłużenie odcinka QTc > 450 ms dla mężczyzn i QTc > 470 ms dla kobiet). Obliczony iloraz szans dla w/w punktu końcowego wynosi 3,67 (95% CI: 1,09; 19,28). A zatem, szansa wystąpienia w/w nieprawidłowości w EKG w grupie GLY jest 3,67 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść placebo.

Istotny jest fakt, iż w obu porównywanych grupach nie odnotowano nieprawidłowości w EKG, zdefiniowanej jako QTc > 500 ms.

Wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych o 30-60 ms lub > 60 ms wystąpiły u 11,8% of pacjentów leczonych GLY i u 8,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Dla punktu końcowego: istotne wydłużenie odcinka QTc (> 450 ms dla mężczyzn i > 470 ms dla kobiet) obliczono dodatkowy parametr EBM: *number need to harm* (NNH).

Tabela 89.
Zestawienie dodatkowego parametru EBM: NNH; GLY 50 µg vs PL (GLOW 1)

Parametr EBM	GLY 50 µg vs PL
NNH* (95% CI)	35 (20; 220)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony NNH wynosi 35 (95% CI: 20; 220). A zatem lecząc 35 pacjentów GLY, zamiast PL przez okres 26 tyg. można się spodziewać wystąpienia 1 dodatkowego przypadku istotnego wydłużenia odcinka QTc.

7.13. GLOW 2 [17]

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) oraz placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (GLOW 2). Dane spełniające predefiniowane kryteria włączenia, a zatem dotyczące porównania GLY vs TIO zostały opisane w analizie głównej niniejszego raportu tj. *Rozdział 5*.

Autorzy raportu włączyli badanie GLOW 2 (dotyczy porównania GLY vs PL) do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby, jak również istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych w długim okresie obserwacji (52 tygodnie). Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego eksperymentu GLOW 2 przedstawiono w analizie głównej niniejszego raportu (patrz Tabela 1).

Włączone do analizy badanie GLOW 2 cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie otrzymało 4 na 5 możliwych do zdobycia punktów (nie przedstawiono jedynie zastosowanej metody randomizacji). Analizowana próba kliniczna jest eksperymentem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy (dotyczy grupy GLY oraz placebo) przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami,

pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora SDDPI. Przy porównaniu glikopironiowego bromku z placebo zachowano podwójne zaślepienie. Natomiast tiotropium (porównanie przedstawione w analizie głównej) podawane było bez zachowania zaślepienia (*open-label*). W badaniu podano opis zaślepienia (informacje zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials*). Oceniane badanie jest próbą kliniczną z losowym przydziałem pacjentów do grup, jednak informacje dotyczące utajnienia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Pacjentów analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji. A zatem, analiza ITT nie została zachowana.

7.13.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *GLOW 2* przedstawiono w analizie głównej niniejszego raportu (patrz Rozdział 5). Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *GLOW 2* dla grupy GLY oraz PL przedstawiono poniżej.

Tabela 90.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów dla populacji *safety set* (*GLOW 2*) [17]

Parametr		GLOW 2 (II A)	
		GLY 50 µg	PL
Liczebność populacji, N		525	268
Średni wiek w latach, (SD)		63,5 (9,1)	63,6 (9,1)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	339 (64,6)	173 (64,6)
	Kobiety	186 (35,4)	95 (35,4)
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	459 (87,4)	236 (88,1)
	Czarna	20 (3,8)	10 (3,7)
	Azjatycka	26 (5,0)	12 (4,5)
	Inne	20 (3,8)	10 (3,7)
Zaostrzenia POChP w historii choroby*, n (%)	0	377 (71,8)	206 (76,9)
	1	113 (21,5)	43 (16,0)
	≥ 2	35 (6,7)	19 (7,1)
Średnie BMI (kg/m ²), (SD)		27,9 (6,2)	27,5 (6,2)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		7,2 (6,6)	7,4 (6,6)

Parametr		GLOW 2 (II A)	
		GLY 50 µg	PL
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		49,0 (25,4)	48,0 (24,0)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	287 (54,7)	144 (53,7)
	Aktualni palacze	238 (45,3)	124 (46,3)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2008, n (%)	Umiarkowany	332 (63,2)	174 (64,9)
	Ciężki	187 (35,6)	92 (34,3)
	Bardzo ciężki	6 (1,1)	2 (0,7)
Pacjenci stosujący glikokortykosteroidy, (%)		293 (55,8)	137 (51,5)
Zastosowane uprzednio leczenie, n (%)	LAMA	134 (25,5)	66 (24,6)
	LABA	58 (11,0)	38 (14,2)
	SABA	229 (43,9)	105 (39,2)
	SAMA	66 (12,6)	36 (13,4)
	ICS+LABA	194 (37,0)	88 (32,8)
	Pochodne ksantyny	32 (6,1)	15 (5,6)
	ICS	13 (2,5)	4 (1,5)
	Modyfikatory leukotrienów	4 (0,8)	7 (2,6)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (zakres)		1,3 (0,5)	1,4 (0,5)
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,7 (13,0)	56,4 (14,0)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		50,6 (10,5)	50,9 (10,5)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej (SD)		16,2 (15,2)	14,6 (14,5)

*Zaostrzenia POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego występujące w ciągu roku przed skринingiem pacjentów do badania.

7.13.2. Charakterystyka interwencji

Pacjentów w stosunku 2:1:1 poddano procesowi randomizacji do trzech grup: glikopironowego bromku (GLY), tiotropium (TIO) oraz placebo (PL). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji dla grupy GLY oraz PL.

Tabela 91.
Charakterystyka interwencji (GLOW 2) [17]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
GLOW 2 (II A)	GLY	50 µg/d	Doustnie za pomocą inhalatora SDDPI	52 tyg.
	PL	-	Placebo podawane za pomocą inhalatora SDDPI	

Szczegółowy opis zastosowanej interwencji oraz leków dozwolonych przedstawiono w analizie głównej.

7.13.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania GLOW 2 analizowali bezpieczeństwo GLY vs PL z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, nieprawidłowości w EKG. Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Pacjentów analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji. Zastosowany okres leczenia wynosił 52 tygodnie + 30 dni obserwacji.

7.13.3.1. Zgony

W obserwacji GLOW 2 analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego podczas 52-tyg. okresu leczenia oraz 56-tyg. obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; GLY 50 µg vs PL (GLOW 2)

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	52 tyg. leczenia	529 [^]	2 (0,3)	0,48 (0,06; 3,83) [#]
	PL		269 [^]	2 (0,7)	
	GLY 50 µg	52 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	525 ^{^^}	3 (0,6) ^{**}	0,75 (0,12; 4,84) [#]
	PL		267 ^{^^}	2 (0,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[#]Obliczono metodą Peto

[^] Populacja ITT

^{^^} Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

^{**}Włączając 1 zgon podczas 30-dniowego okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia)

W obu porównywanych grupach pacjentów zarówno podczas leczenia, jak również w czasie

56-tyg. obserwacji częstość występowania zgonów była niska i wyniosła $\leq 0,7\%$. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż do grupy GLY losowo przydzielono ponad 2-krotnie więcej pacjentów niż do grupy PL. Mając powyższe na uwadze częstość występowania zgonów wśród pacjentów stosujących placebo jest 2-krotnie wyższa w porównaniu z grupą stosującą GLY.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu dla porównania GLY vs PL podczas leczenia oraz okresu obserwacji wyniosły kolejno: 0,48 (95% CI: 0,06; 3,83) oraz 0,75 (95% CI: 0,12; 4,84). Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie. **Rezygnacje z badania**

W próbie klinicznej GLOW 2 analizowano częstość występowania rezygnacji pacjentów (GLY vs PL) z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz niesatysfakcjonującego efektu leczenia.

Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 52-tygodniowego okresu leczenia oraz 56-tygodniowej obserwacji. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania; GLY 50 µg vs PL (GLOW 2)

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	
GLOW 2 (II A)	Ogółem	GLY 50 µg	52 tyg.	529 [^]	118 (22,3)	0,73 (0,51; 1,03)	
		PL		268 [^]	76 (28,3)		
	Z powodu działań niepożądanych	GLY 50 µg		529 [^]	40 (7,6)	0,67 (0,40; 1,16)	
		PL		268 [^]	29 (11,0)		
	Niesatysfakcjonujący efekt leczenia	GLY 50 µg		529 [^]	20 (3,7)	1,13 (0,48; 2,86)	
		PL		268 [^]	9 (3,3)		
	Z powodu działań niepożądanych	GLY 50 µg		52 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji	525 ^{^^}	42 (8,0)	0,66 (0,40; 1,12)
		PL			267 ^{^^}	31 (11,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Populacja ITT

^{^^} Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną placebo częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem podczas 52-tyg. okresu leczenia (22,3% vs 28,3%).

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs PL) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania:

- Ogółem [OR = 0,73 (95% CI: 0,51; 1,03)];
- Z powodu działań niepożądanych podczas 52-tyg. leczenia [OR = 0,67 (95% CI: 0,40; 1,16)] oraz 56-tyg okresu obserwacji [OR = 0,66 (95% CI: 0,40; 1,12)];
- Z powodu niesatysfakcjonującego efekty leczenia [OR = 1,13 (95% CI: 0,48; 2,86)].

7.13.3.3. Poważne działania niepożądane

W eksperymencie GLOW 2 analizowano również częstość występowania poważnych działań niepożądanych.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego (GLY vs PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych (*safety set*); GLY 50 µg vs PL (GLOW 2)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	PL [N = 268]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	66 (12,6)	43 (16,0)	0,75 (0,49; 1,17)
Nasilenie objawów POChP** (<i>COPD worsening</i>)	19 (3,6)	16 (6,0)	0,59 (0,28; 1,25)
Zapalenie płuc	7 (1,3)	7 (2,6)	0,50 (0,15; 1,70)
Migotanie przedsionków	4 (0,8)	0 (0,0)	4,63 (0,34; ∞)&&
Odwodnienie	4 (0,8)	2 (0,7)	1,02 (0,19; 5,57)&
Omdlenie	3 (0,6)	1 (0,4)	1,48 (0,19; 11,83)&
Przemijający atak niedokrwienny	3 (0,6)	1 (0,4)	1,48 (0,19; 11,83)&
Zapalenie oskrzeli	3 (0,6)	1 (0,4)	1,48 (0,19; 11,83)&

safety set, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Włączono zaostrzenia POChP

& Obliczono metodą Peto

&& Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą (M-H*)

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania poważnych działań niepożądanych ogółem (12,6% vs 16,0), nasilenia objawów POChP (3,6% vs 6,0%) oraz zapalenia płuc (1,3% vs 2,6%). Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

U pacjentów leczonych GLY odnotowano niską częstość występowania migotania przedsionków, odwodnienia, omdlenia, przemijającego ataku niedokrwiennego oraz zapalenia oskrzeli wynoszącą ≤ 0,8%. Powyższe działania niepożądane w grupie placebo również były na bardzo niskim poziomie, jedynie nie odnotowano przypadku migotania przedsionków. Obliczone ilorazy szans są

nieistotne statystycznie. Należy podkreślić, iż migotanie przedsionków wystąpiło częściej w grupie pacjentów leczonych GLY w porównaniu z PL (4 pacjentów w grupie GLY (0.8%) vs 0 w grupie PL); u dwóch z czterech pacjentów wystąpiło migotanie przedsionków stwierdzone w wywiadzie, u trzeciego pacjenta stwierdzono współistniejącą chorobę serca; wszystkie te zdarzenia oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem (GLY).

7.13.3.4. Działania niepożądane

Autorzy eksperymentu GLOW 2 analizowali dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (placebo) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych (safety set); GLY 50 µg vs PL (GLOW 2)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	PL [N = 268]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	402 (76,6)	205 (76,5)	1,00 (0,70; 1,44)
Nasilenie objawów POChP^^ (COPD worsening)	191 (36,4)	116 (43,3)	0,75 (0,55; 1,02)
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	57 (10,9)	33 (12,3)	0,87 (0,54; 1,42)
Zapalenie nosogardzieli	47 (9,0)	15 (5,6)	1,66 (0,89; 3,26)
Zapalenie zatok	28 (5,3)	14 (5,2)	1,02 (0,51; 2,14)
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	28 (5,3)	28 (10,4)	0,48 (0,27; 0,87)
Ból pleców	25 (4,8)	10 (3,7)	1,29 (0,59; 3,06)
Ból głowy	25 (4,8)	14 (5,2)	0,91 (0,44; 1,92)
Infekcje dolnych dróg oddechowych	22 (4,4)	9 (3,4)	1,26 (0,55; 3,15)
Zapalenie oskrzeli	22 (4,2)	10 (3,7)	1,13 (0,50; 2,71)
Kaszel	21 (4,0)	13 (4,9)	0,82 (0,38; 1,81)
Nadciśnienie	21 (4,0)	12 (4,5)	0,89 (0,41; 2,02)
Suchość w jamie ustnej	16 (3,0)	5 (1,9)	1,65 (0,57; 5,83)
Duszność	14 (2,7)	13 (4,9)	0,54 (0,23; 1,26)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	PL [N = 268]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Zapalenie płuc	14 (2,7)	12 (4,5)	0,58 (0,25; 1,41)
Infekcje układu moczowego	14 (2,7)	8 (3,0)	0,89 (0,34; 2,48)
Obrzęki obwodowe	9 (1,7)	6 (2,2)	0,76 (0,24; 2,63)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	9 (1,7)	13 (4,9)	0,34 (0,13; 0,88)

safety set, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

Wartości istotne statystycznie zostały pogrubione

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^Włączono zaostrożenia POChP

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o zbliżonej częstości wystąpienia działań niepożądanych ogółem w zakresie porównywanych grup terapeutycznych (76,6% vs 76,5%).

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było pogorszenie POChP, występujące częściej w grupie placebo (43,3%) w porównaniu z grupą leczoną GLY (36,4%).

Istotnym jest fakt, iż po rocznej terapii glikopironiowym bromkiem odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia zarówno bakteryjnych, jak i wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych względem grupy kontrolnej (placebo).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia bakteryjnych oraz wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych dla 52-tygodniowego okresu leczenia wynoszą odpowiednio 0,48 (95% CI: 0,27; 0,87) oraz 0,34 (95% CI: 0,13; 0,88). A zatem, szanse wystąpienia bakteryjnych oraz wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych w grupie GLY stanowią odpowiednio 48% oraz 34% analogicznych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych (tj. działań niepożądanych ogółem, nasilenia objawów POChP, zapalenia nosogardzieli, zapalenia zatok, bólu pleców, bólu głowy, zapalenia oskrzeli, kaszlu, nadciśnienia, suchości w jamie ustnej, duszności, zapalenia płuc, infekcji układu moczowego, obrzęków obwodowych) obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami).

Dla istotnych statystycznie punktów końcowych obliczono dodatkowe parametry EBM: *number need to treat* (NNT).

Tabela 96.
Zestawienie dodatkowych parametrów EBM: NNT; GLY 50 µg vs PL (GLOW 2)

Punkt końcowy	NNT* (95% CI) dla GLY 50 µg vs PL
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	20 (11; 79)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	32 (16; 148)

Obliczone parametry NNT dla bakteryjnych oraz wirusowych infekcji dróg oddechowych wynoszą

odpowiednio 20 (95% CI: 11; 79) oraz 32 (95% CI: 16; 148). A zatem podając odpowiednio 20 oraz 32 pacjentom GLY w dawce 50 µg zamiast placebo przez 52 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku odpowiednio bakteryjnej oraz wirusowej infekcji dróg oddechowych.

Zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla klasy leków antymuskarynowych, takie jak suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu i infekcje dróg moczowych, występowały z niską częstością we wszystkich badanych grupach pacjentów.

7.13.3.5. Nieprawidłowości w EKG

W próbie klinicznej GLOW 2 oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania nieprawidłowości w EKG.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w EKG (safety set) (GLOW 2)

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 525]	PL [N = 268]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Istotne wydłużenie odcinka QTc[^]#	23 (4,4)	16 (6,0)	0,72 (0,36; 1,49)
Długość odstępu QTc[^] > 500ms	2 (0,4)	2 (0,7)	0,48 (0,06; 3,85)&
Zwiększenie długości odstępu QTc[^] o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	83 (15,8)	39 (14,6)	1,10 (0,72; 1,71)
Zwiększenie długości odstępu QTc[^] o > 60ms w stosunku do wartości wyjściowej	1 (0,2)	1 (0,4)	0,48 (0,03; 9,09)&

safety set, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

[^]QTc oznaczone metodą Fridericia

#Zdefiniowane w badaniu, jako wystąpienie nieprawidłowości EKG po raz pierwszy lub klinicznie istotne pogorszenie już występującej nieprawidłowości

& Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości w EKG.

Odsetek pacjentów z nowo rozpoznany, lub pogorszeniem klinicznie znamiennego odstępu QTcF był niski w badanych grupach pacjentów (4,4% w grupie GLY vs 6,0% w PL).

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Analiza efektywności klinicznej glikopironiowego bromku w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie typu RCT, w którym porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) oraz placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (GLOW 2).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov odnaleziono jedną zakończoną randomizowaną próbę kliniczną NCT 01202188 (SHINE).

W niniejszym badaniu klinicznym analizowano efektywność kliniczną QVA 149 vs QAB 149 vs GLY vs TIO vs PL.

Mając na uwadze przedmiot analizy, dostępne dane, specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego oraz wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji nie jest brak leczenia czyli placebo oraz QVA149. W związku z powyższym, analizę efektywności klinicznej glikopironiowego bromku (GLY) przeprowadzono w porównaniu z leczeniem aktywnym, czyli tiotropium (TIO).

Analiza efektywności klinicznej

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

Leczenie GLY oraz TIO w porównaniu do placebo wykazuje znaczące korzyści w zakresie FEV₁ podczas 52-tyg. okresu leczenia (GLOW 2).

[REDACTED]

[REDACTED]

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu GLOW 2 leczenie trwało 52-tygodnie, [REDACTED]

Należy podkreślić, iż autorzy badania GLOW 2 przeprowadzili ocenę skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (GLY vs TIO) z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji: po pierwszym dniu, 12, 26 i 52-gim tygodniu leczenia.

Po uwzględnieniu okresów leczenia oraz przeanalizowaniu metodologii obu badań (GLOW 2 i SHINE) autorzy przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy wyników pochodzących z badania GLOW 2 z wynikami uzyskanymi w próbie klinicznej SHINE [REDACTED]

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych wyniki przedstawiono osobno dla każdego z badań z uwzględnieniem poszczególnych okresów obserwacji.

[REDACTED]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wartości *trough* FEV₁ w pozostałych ocenianych okresach obserwacji: w pierwszym dniu, 12 i 52-gim tygodniu leczenia. Oceniane opcje terapeutyczne wykazują porównywalną skuteczność w zakresie powyższego punktu końcowego.

Maksymalna wartość FEV₁ (peak FEV₁), FEV₁ 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku

Maksymalna wartość FEV₁ po zastosowaniu GLY była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych TIO w pierwszym dniu terapii ($p < 0,001$), jak również w 26-tygodniu leczenia ($p < 0,01$).

Porównywane opcje interwencyjne (GLY vs TIO) są porównywalne pod względem maksymalnej wartości FEV₁ podczas 12. i 52-tygodniowego okresu leczenia.

Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej stosującej TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po jednym dniu leczenia ($p < 0,001$). Wielkość pola pod krzywą AUC_(0-12 h) w pierwszym dniu leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna.

Po 12 tygodniach leczenia pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi GLY vs TIO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ w zależności od czasu [FEV₁ AUC_(0-4 h), FEV₁ AUC_(0-12 h), FEV₁ AUC_(0-24 h), FEV₁ AUC_(12-24 h)]. Uzyskana przez autorów badania GLOW 2 różnica jest nieistotna statystycznie.

Nasilenie duszności według wskaźnika TDI

Terapia GLY oraz TIO znacznie poprawia wskaźnik TDI względem placebo podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji (GLOW 2).

[REDACTED]

Jakość życia wg SGRQ

Terapia GLY oraz TIO znacznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ względem placebo podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji (GLOW 2).

Wynik metaanalizy dla różnicy średniej końcowej liczby punktów w skali SGRQ po 26 tyg. leczeniach wynosi -0,91 (95% CI: -2,13; 0,31). Uzyskana różnica

Zastosowanie leczenia glikopironiowym bromkiem skutkuje szybszym w porównaniu z grupą kontrolną lecną tiotropium efektem rozkurczającym oskrzela w ciągu od 5 minut do 4 godzin po zastosowaniu ocenianych leków. Uzyskane pomiędzy grupami pacjentów różnice są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych GLY ($p < 0,001$).

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po 26-tygodniowym okresie leczenia ($p < 0,01$).

Leczenie GLY związane jest z istotnie wyższym w porównaniu z TIO polem pod krzywą: FEV₁ AUC_(0-12 h) oraz FEV₁ AUC_(0-24 h) podczas 52-tyg. leczenia. Uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice są istotne statystycznie ($p < 0,05$). Wielkość pola pod krzywą FEV₁ AUC_(0-4 h), FEV₁ AUC_(12-24 h) po 52-tygodniach leczenia w przypadku obu ocenianych grup interwencyjnych jest porównywalna.

[REDACTED]

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie, jak również klinicznie różnic w nasileniu duszności wg wskaźnika TDI w pozostałych ocenianych okresach obserwacji: po 12 oraz 52 tygodniach leczenia. Oba porównywane leki są tak samo skuteczne w zakresie kontroli duszności w przebiegu POChP.

jest korzystna dla pacjentów stosujących GLY, jednak nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,1423$).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w średniej liczbie punktów w skali SGRQ oceniającej jakość życia pacjentów podczas 12 oraz 52-tygodniowego okresu leczenia. Mając powyższe na uwadze należy

wnioskować, iż leczenie GLY jak również TIO jakości życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ. wykazuje porównywalną skuteczność w zakresie

Zaostrzenia POChP, zastosowanie leczenia doraźnego

Terapia GLY oraz TIO skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń w przebiegu POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas 52-tygodniowego okresu leczenia. Pomiedzy ocenianymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) autorzy badania *GLOW 2* nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w częstości zastosowania leczenia doraźnego z powodu nasilenia objawów choroby.

[Redacted text]

Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

[Redacted text]

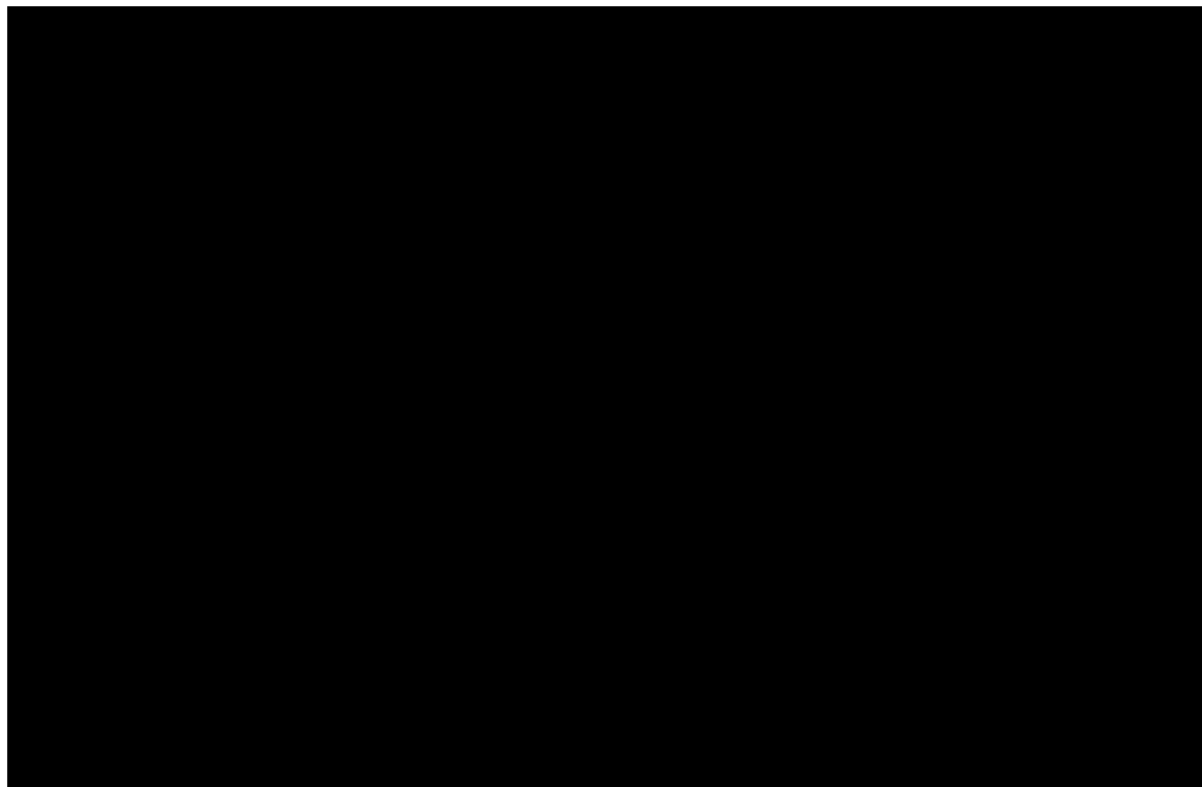
[Redacted text]

Bezpieczeństwo

Zgony

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano niższe niż w grupie kontrolnej leczonej TIO odsetki pacjentów, u których podczas 26 i 52 tygodniowego okresu leczenia oraz podczas okresu leczenia i okresu obserwacji wystąpiły zgony. Obliczone ilorazy szans

są nieistotne statystycznie. Należy podkreślić, iż podczas 52-tygodniowego okresu leczenia oraz okresu obserwacji żaden z odnotowanych zgonów nie był związane z zastosowanym leczeniem.

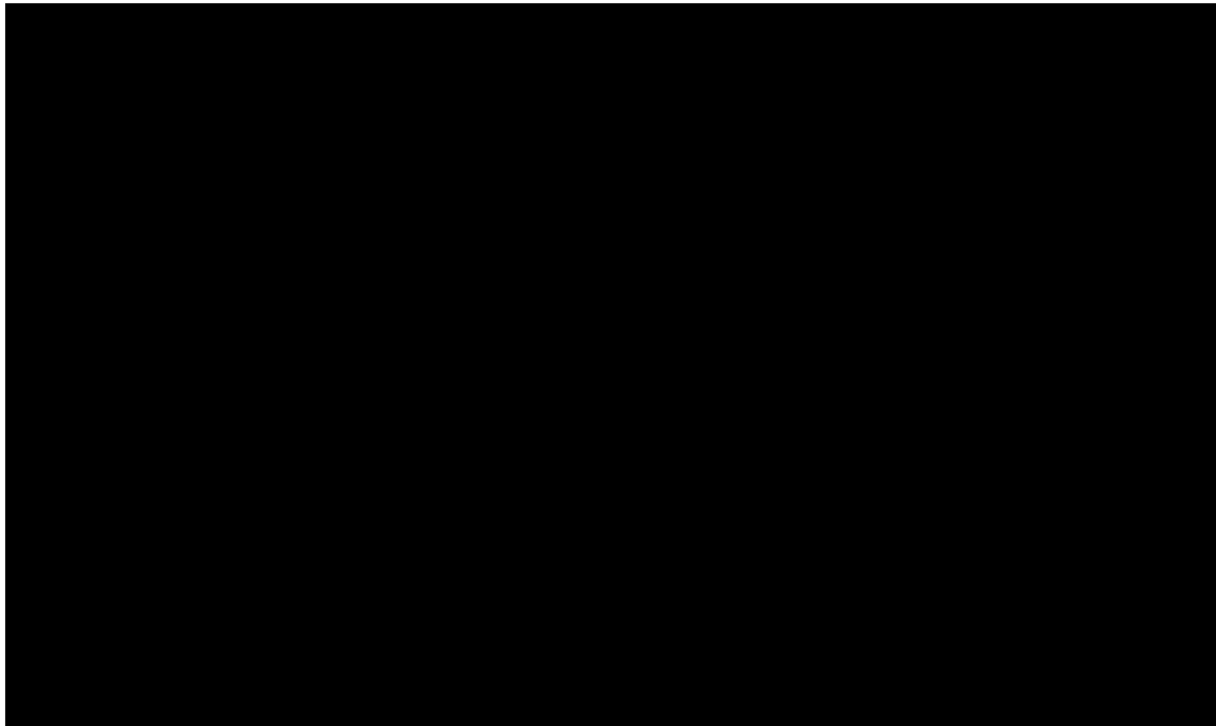


Rezygnacje z badania

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z powodu poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z powodu innych niż poważne działań niepożądanych, jak również

rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz niesatysfakcjonującego efektu leczenia podczas 26 i 52 tygodniowego okresu leczenia oraz podczas 56 tyg. obserwacji.

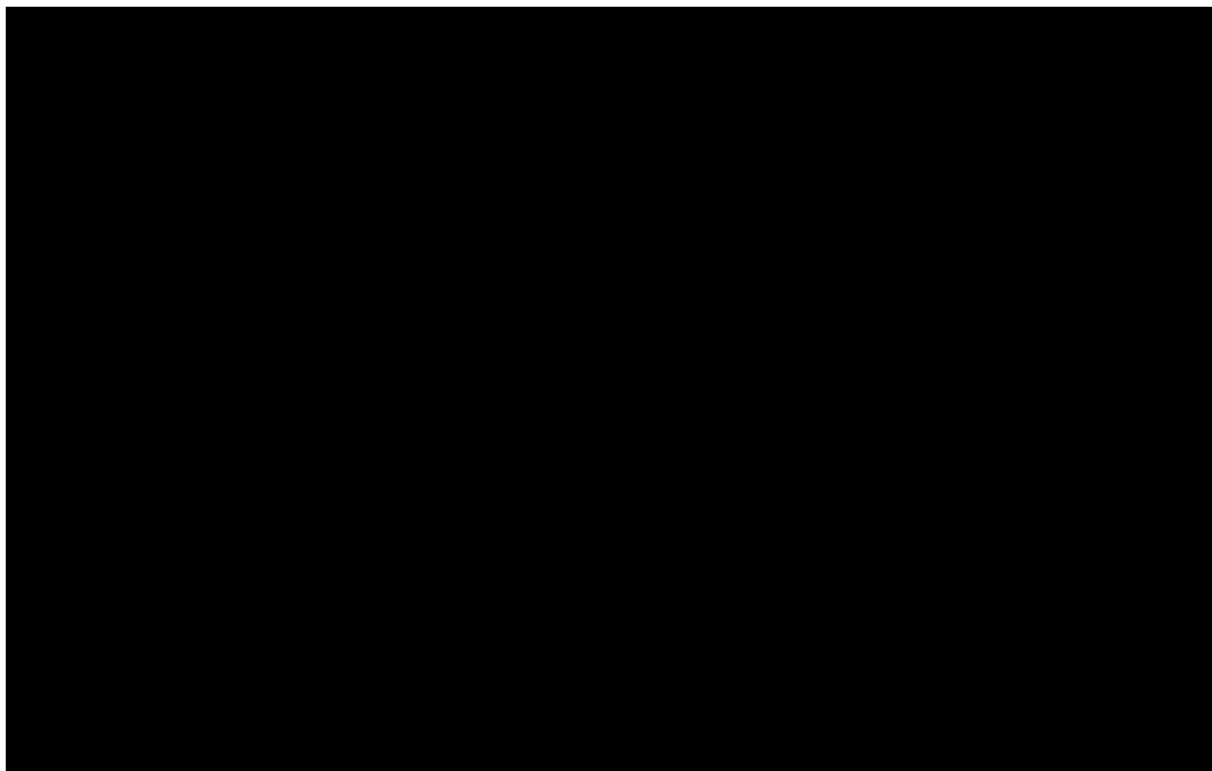
Obliczone dla niniejszego punktu końcowego ilorazy szans przedstawiono na poniższym wykresie.



Poważne działania niepożądane

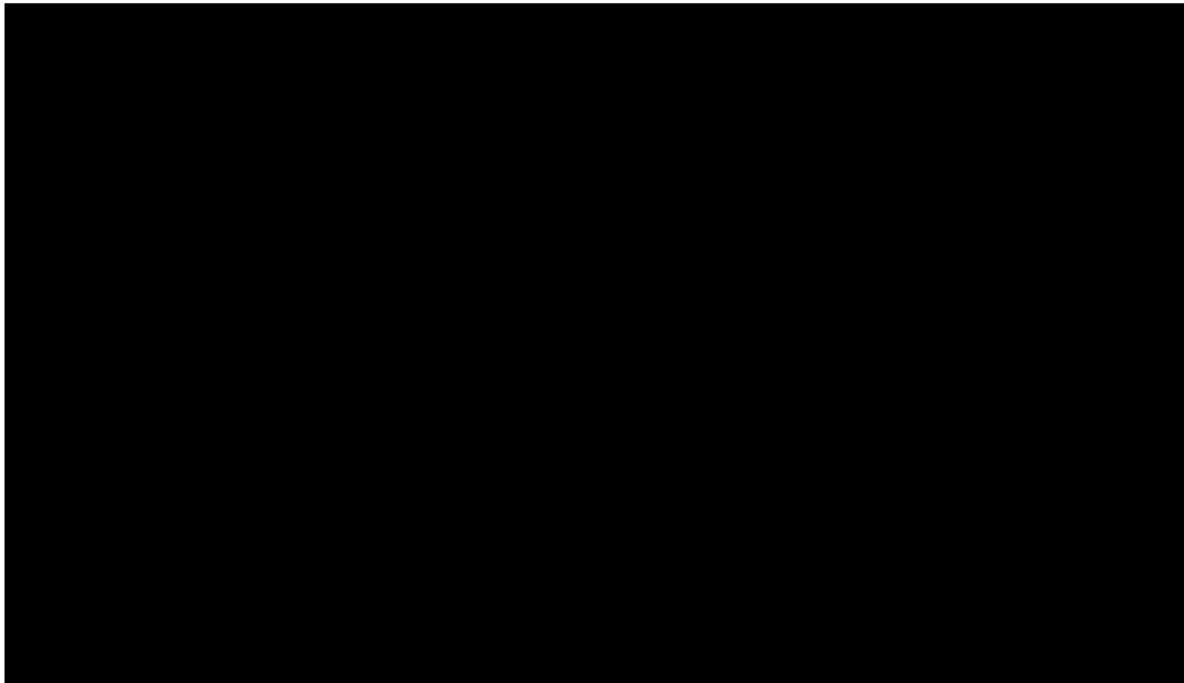
[Redacted text block]

[Redacted text block]



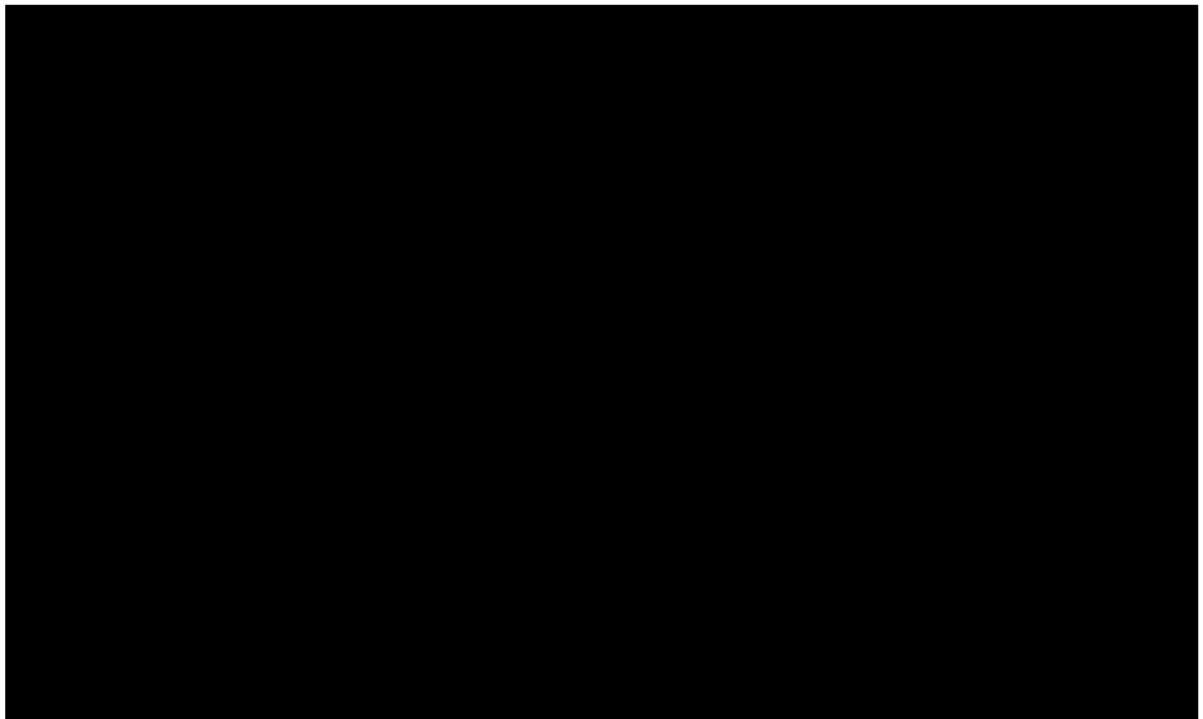
Łagodne lub umiarkowane oraz ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem, sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV)

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



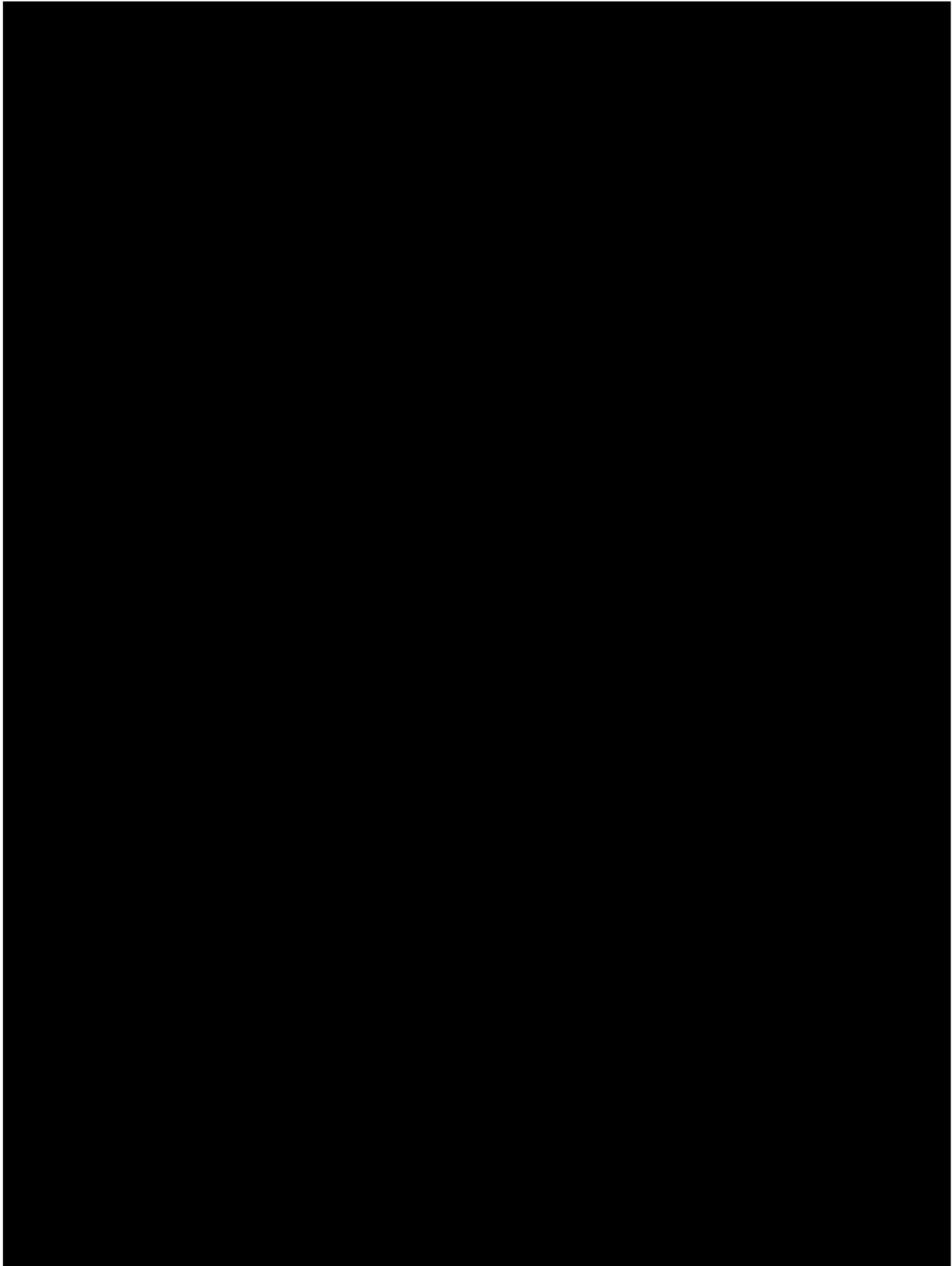
Nieprawidłowości w EKG

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



Działania niepożądane

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



Analiza efektywności klinicznej glikopironiowego bromku w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu ciężkim oraz bardzo ciężkim

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (SPARK). [REDACTED]

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

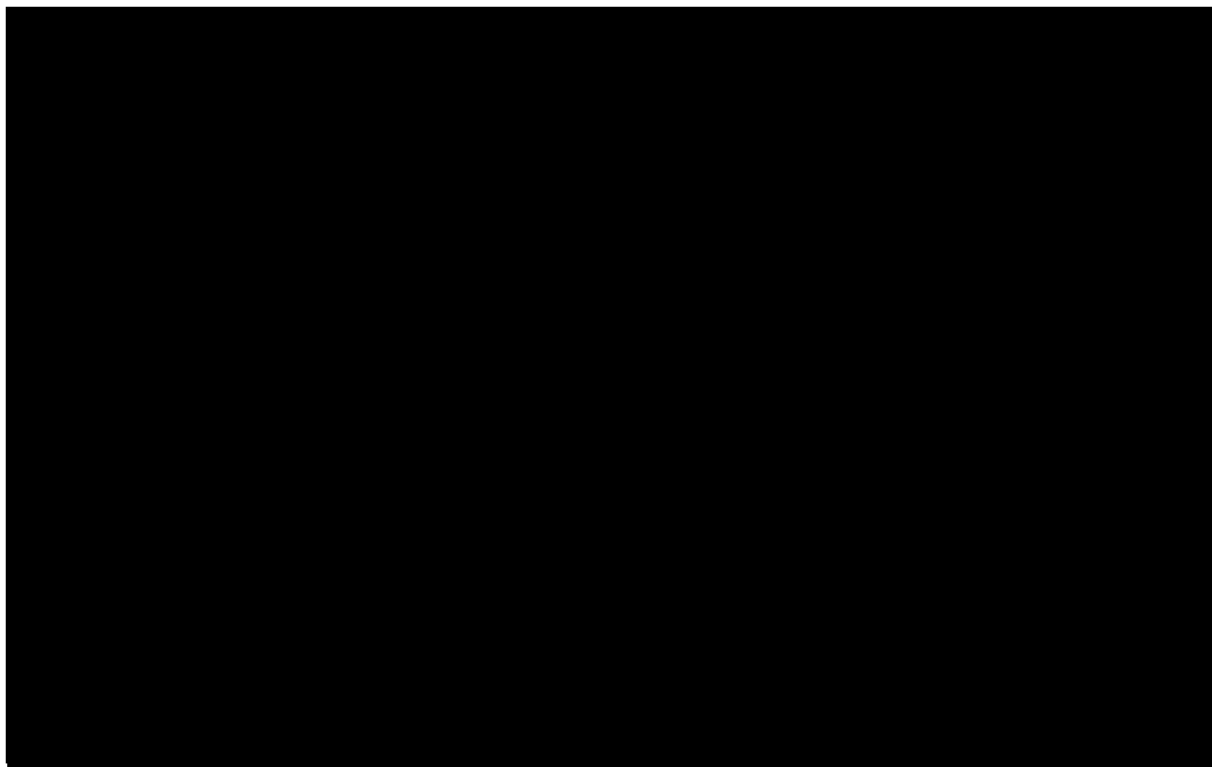
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej

[REDACTED]

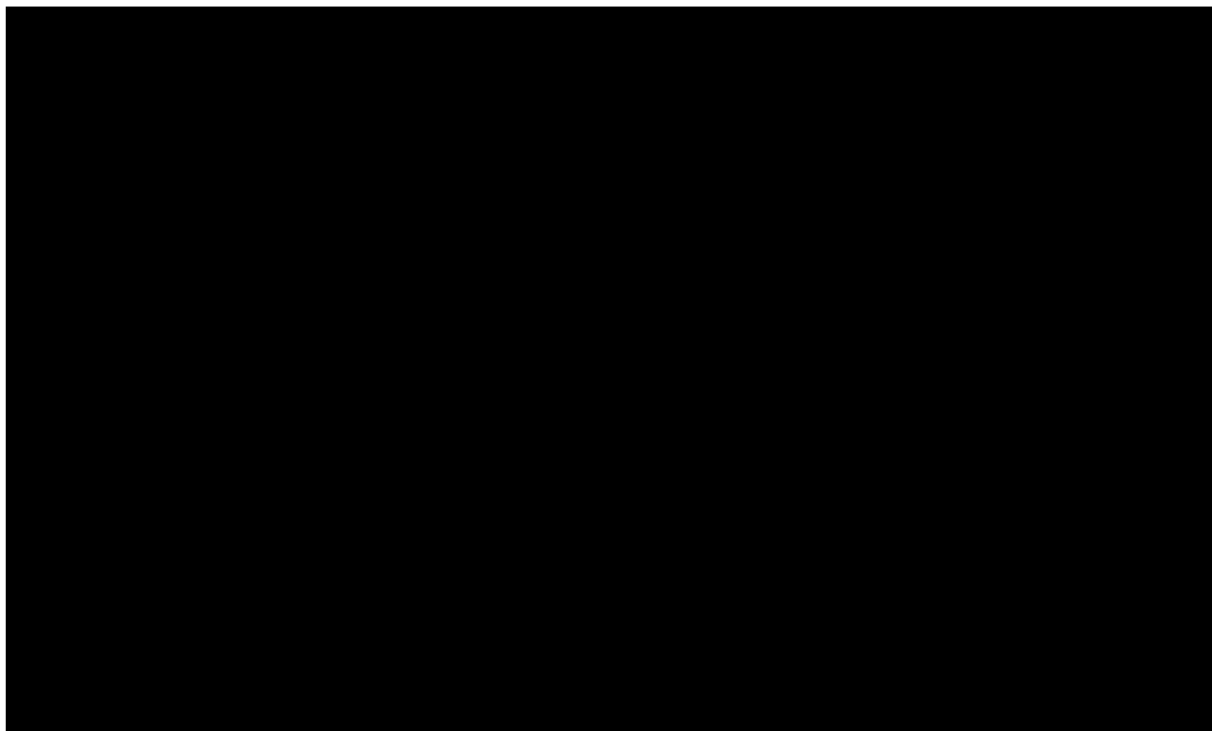
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]



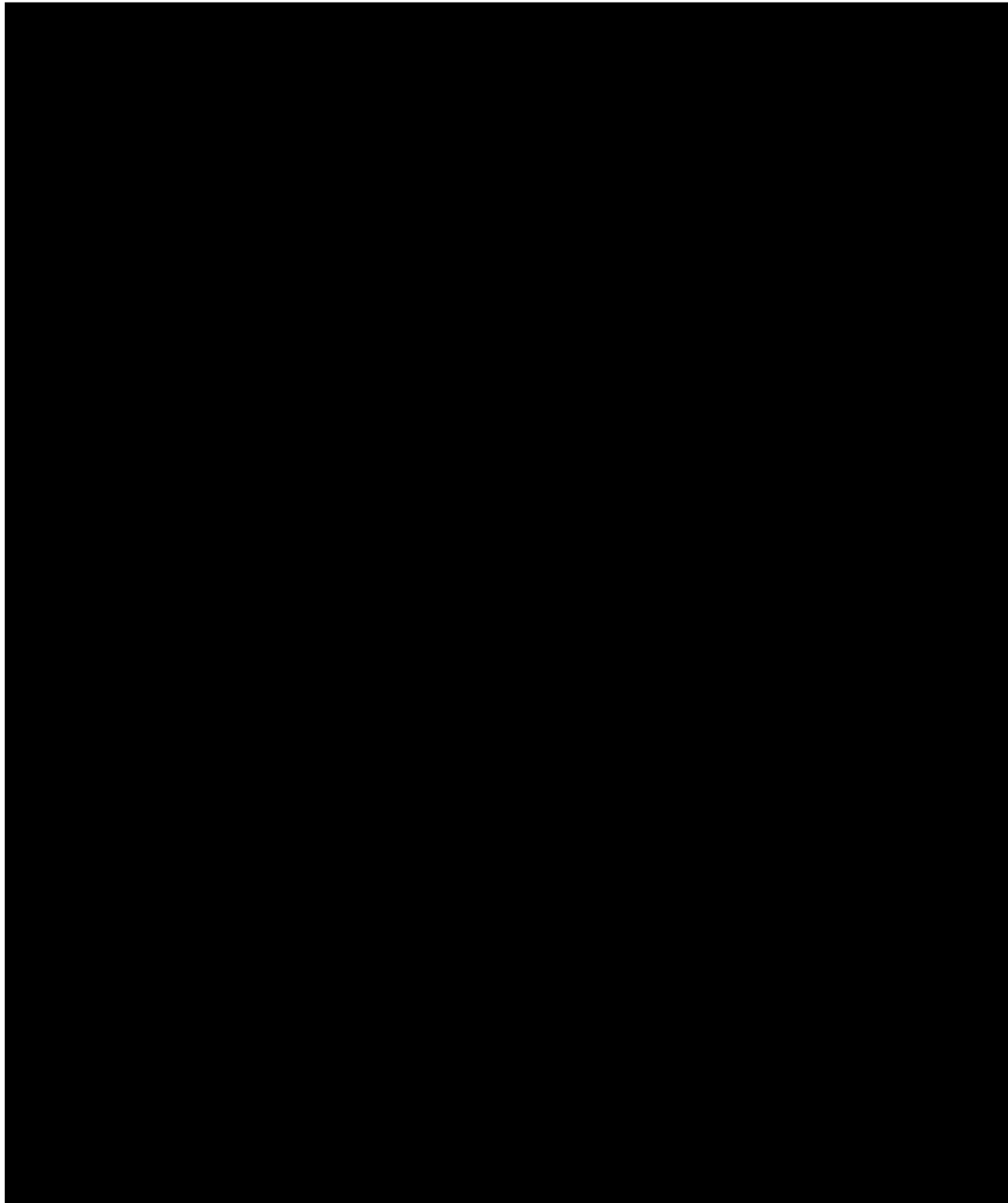
[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

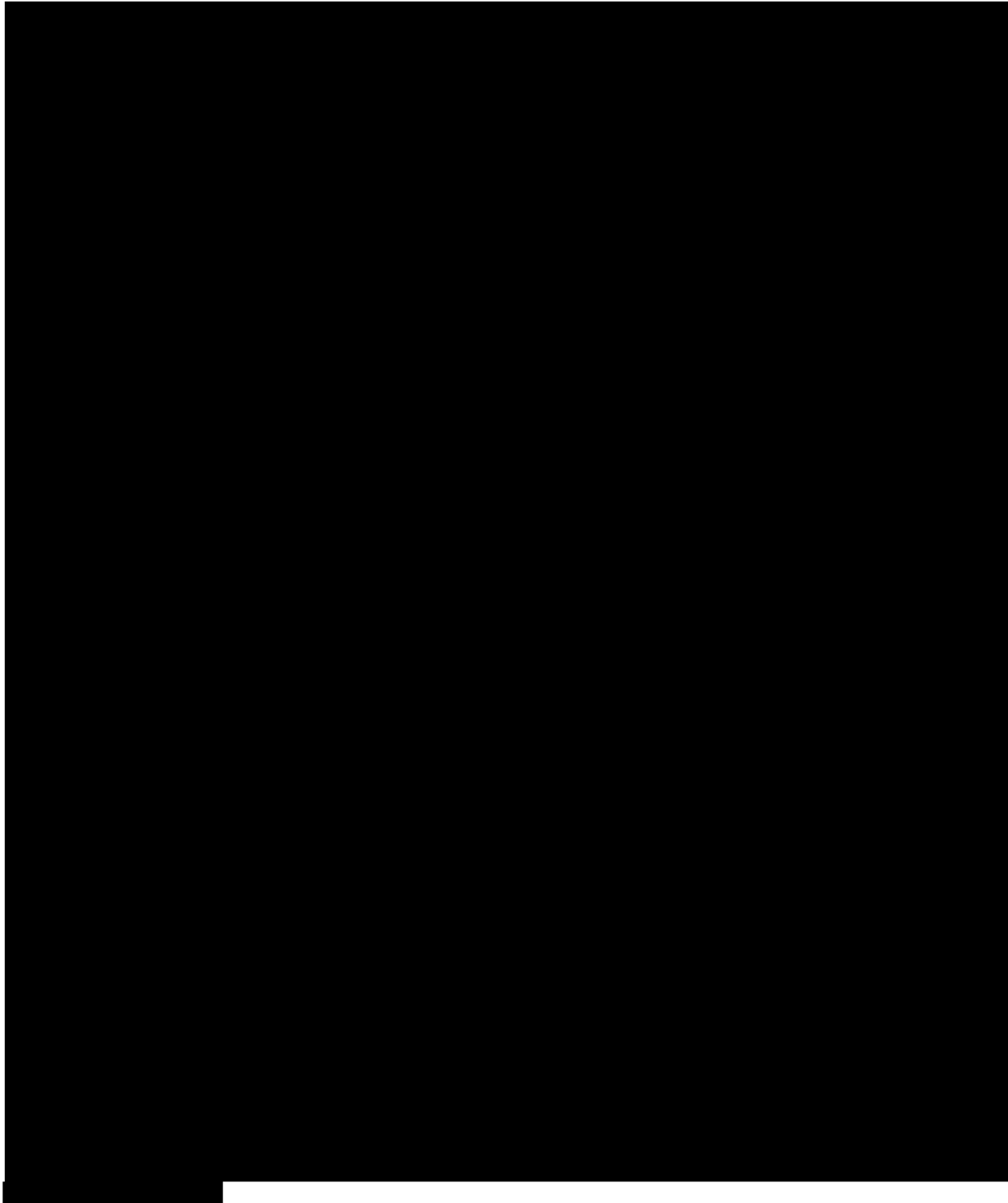
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

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

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

Tabela 100.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *GLOW 2* (52 tyg.), w którym porównano bezpieczeństwo preparatu GLY z TIO u dorosłych pacjentów z POChP

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony							
GLOW 2	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	niewielkie ograniczenia [^]	nie dotyczy*	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacja z badania							
GLOW 2	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	niewielkie ograniczenia [^]	nie dotyczy*	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane							
GLOW 2	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	niewielkie ograniczenia [^]	nie dotyczy*	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane							
GLOW 2	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	niewielkie ograniczenia [^]	nie dotyczy*	duże	-	wysoka	ważne
punkt końcowy: nieprawidłowości w EKG							
GLOW 2	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	niewielkie ograniczenia [^]	nie dotyczy*	duże	-	wysoka	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

* Jedno badanie

** Wyniki przedstawiono w sposób opisowy

Tabela 101.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania SPARK (64 tyg.), w którym porównano efektywność kliniczna (skuteczność i bezpieczeństwo) preparatu GLY z TIO u dorosłych pacjentów z POChP

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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



10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego (Wytyczne GOLD 2011).

Oceniana interwencja, glikopironiowy bromek (*Seebri Breezhaler*®) jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP.

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania *Seebri Breezhaler*®, wytyczne postępowania klinicznego oraz cel refundacyjny adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.

W oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego *GLOW 2* należy wnioskować, iż zarówno bromek glikopironiowy, jak również tiotropium w relacji do PL są wysoce skuteczne oraz bezpieczne u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów POChP.

Dorośli pacjenci z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego [GLOW 2, SHINE]

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

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

[REDACTED]

Dorośli pacjenci z POChP w stopniu ciężkim oraz bardzo ciężkim [SPARK]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że glikopironiowy bromek stosowany w postaci wziewnej w dawce 50 µg jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Seebri Breezhaler® do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: zapalenie części nosowej gardła, suchości błony śluzowej jamy ustnej, bezsenność, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego 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.

Zgodnie z informacją otrzymaną od Firmy Zlecającej, nie powstał jeszcze Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa dla preparatu Seebri Breezhaler® (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR).

W oparciu o informacje dostępne na stronie FDA należy podkreślić, iż glikopirołan (*glycopyrrolate*) jest cząsteczką od wielu lat stosowaną w anesteziologii.

Niniejsza cząsteczka została dopuszczona do stosowania w formie doustnej 08-11-1961 roku, natomiast w formie dożylniej 02-06-1975 roku oraz jest aktualnie stosowana w praktyce klinicznej.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza statystyczna dla 52-tygodniowego okresu leczenia przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania *GLOW 2* dotyczące porównania GLY 50 µg vs PL wykazała istotności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji w ocenie bakteryjnych oraz wirusowych infekcji dróg oddechowych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza statystyczna (GLY vs PL) dla 26-tygodniowego okresu obserwacji jedynie w oparciu o 1 badanie *GLOW 1* wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie takich poważnych działań niepożądanych jak: infekcje górnych dróg oddechowych oraz niedokrwienia mięśnia sercowego. W ramach przeprowadzonej analizy (*GLOW 1*) wykazano również istotności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej (placebo) w zakresie nieprawidłowości w EKG, a mianowicie istotnego wydłużenia odcinka QTc oznaczonego metodą Fridericia. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych we wszystkich włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa eksperymentach nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Pacjenci leczeni GLY w badaniu *GLOW 1* wykazywali numerycznie wyższą częstość istotnego wydłużenia odstępu QTcF (4.0% pacjentów), w porównaniu z placebo (1.1%). Tym niemniej, u żadnego pacjenta w żadnej z obu grup nie obserwowano wydłużenia odstępu QTcF >500 ms, a wyniki badania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa stosowania GLY, z niską częstością występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane leków z grupy LAMA wynikają z blokowania receptorów M2, które, jak się uważa,

modulują rytm pracy serca, przewodnictwo przedsionkowo-komorowe i siłę skurczu komór. Korzystny profil bezpieczeństwa kardiologicznego GLY może wobec tego wynikać z wysokiego powinowactwa tej cząsteczki do receptorów M3 i niskiego powinowactwa do receptorów M2, a także z wyższego tempa dysocjacji od receptorów M2 niż od M3.

Podsumowując, leczenie pacjentów z POChP preparatem Seebri Beelzhaler® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Autorzy niniejszego przeglądu do głównej analizy raportu nie włączyli publikacji dostępnych w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

[Redacted text block]

11.1. Ograniczenia wyników

Brak zaślepienia próby dla porównania GLY vs TIO zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (*detection bias*).

[Redacted text block]

Ze względu na sposób przedstawienia danych wyniki dotyczące częstości występowania zaostrzeń POChP oraz leczenia doraźnego przedstawiono w sposób opisowy (GLOW 2).

Podczas badania GLOW 2 dozwolone było zastosowanie kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H1 u pacjentów ustabilizowanych, przyjmujących stałe dawki ww. leków przed włączeniem do badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 27-05-2013 r.) dla *Seebri Breezhaler*® nie zastosowano ograniczeń dotyczących, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa opublikowane randomizowane badanie kliniczne:

- *GLOW 2*, w którym porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) oraz placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawiązania od umiarkowanego do ciężkiego;

SPARK

Ponadto, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov odnaleziono 1 zakończoną próbę kliniczną *NCT 01202188 (SHINE)*.

Protokół odnalezionego badania klinicznego został udostępniony przez firmę zlecającą wykonanie analizy.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Nie odnaleziono również badań postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną interwencji. Należy podkreślić, iż 28.09.2012 roku preparat *Seebri Breezhaler*® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Carter 2013, Ulrik 2012*). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 12.5 „*Dyskusja z przeglądami*”.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki pochodzące z badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną GLY w dawce 50 µg w porównaniu z PL w celu wykazania pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Ponadto, w dodatkowej ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dotyczące krótkoterminowej, 7-dniowej oceny efektywności klinicznej GLY vs TIO (*Verkindre 2010*).

Ze względu na zbyt krótki okres leczenia oraz przewlekły charakter choroby powyższe badanie nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej raportu.

12.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych analiza kliniczna polega na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji z wynikami innych interwencji stosowanych w docelowej populacji. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [3].

Oceniana interwencja, glikopironiowy bromek (*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. Preparat *Seebri Breezhaler*® nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego [4].

[REDACTED]

[REDACTED]

Innym wziewnym, długo działającym lekiem przeciwcholinergicznym z tej samej grupy limitowej, w której docelowo znajdować się będzie oceniana interwencja jest tiotropium (LAMA). Niniejszy lek jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Tiotropium jest stosowane jedynie w leczeniu przewlekłym POChP, u chorych na umiarkowaną lub cięższe postaci POChP [5].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.

W oparciu o powyższe uznano, iż brak leczenia (placebo) nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji.

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Seebri Breezhaler*® jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

Mając na uwadze zalecenia dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zamieszczone na stronach agencji EMA z 21 czerwca 2012 roku [6] analizę efektywności klinicznej dla *Seebri Breezhaler*® przedstawiono z uwzględnieniem istotnych klinicznie punktów końcowych takich m.in. takich jak:

- Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”);
- Maksymalna wartość FEV₁ (*peak*);
- FEV₁ 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku;
- Pole pod krzywą AUC (FEV₁);
- Nasilenie duszności według wskaźnika TDI;
- Jakość życia wg SGRQ;
- Działania niepożądane.

Ponadto, skuteczność porównywanych opcji interwencyjnych przeprowadzono z uwzględnieniem zaostreżeń POChP, konieczności zastosowania leczenia doraźnego, jak również stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*).

12.4. Wiarygodność wewnętrzną

Odnalezione próby kliniczne (*GLOW 2, SHINE, SPARK*) są badaniami eksperymentalnymi (*podtyp II A*).

W procesie oceny wiarygodności badania przyporządkowywano im odpowiedni współczynnik wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

[Redacted content]

12.5. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM 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. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 27 maja 2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 2 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc:

1. *Carter NJ. (2013) Inhaled Glycopyrronium Bromide: A Review of its Use in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2013 May; 73(7): 741-53 [8];*
2. *Ulrik CS. (2012) Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of clinical benefit. Int J COPD 2012;7:673-8 [9].*

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji ww. przeglądów systematycznych.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych przeglądów systematycznych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 102.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (Carter 2013, Urik 2012)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																									
<p>Carter 2013 [8]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p>	<p>Cel: farmakokinetyka, farmakodynamika oraz ocena efektywności klinicznej glikopironiowego bromku u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc wstępnie zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 25 marca 2013 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego;</p> <p>Interwencja: glikopironiowy bromek;</p> <p>Komparatory: placebo, tiotropium;</p> <p>Punkty końcowe: wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, nasilenie duszności wg wskaźnika TDI, jakość życia według SGRQ, zaostrzenia POChP, zastosowanie leczenia doraźnego, bezpieczeństwo;</p> <p>Metodyka: typ badania: badania dostępne (opublikowane lub nieopublikowane), duże, poprawnie zaprojektowane badania kontrolne (RCT) z adekwatną statystyką; adekwatne dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki;</p> <p>przeszukiwano bazy: MEDLINE (od 1946 r.) i EMBASE (od 1996 r.), referencje opublikowanej literatury, rejestry badań klinicznych i strony internetowe (włączając strony organów regulacyjnych oraz strony producenta leku). Zweryfikowane również dane nieopublikowane udostępnione przez firmę;</p>	<p>Włączone badania: w zakresie oceny efektywności klinicznej[^] (skuteczność, bezpieczeństwo) glikopironiowego bromku w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego do przeglądu Carter 2013 włączono badania: GLOW 1 (D'Urzo 2011), GLOW 2 (Kerwin 2012), GLOW 3 (Beeh 2012). Badania GLOW 1 oraz GLOW 3 zostały wyłączone z raportu IA z uwagi na nieadekwatną grupę kontrolną (brak porównania z TIO) i opisane szczegółowo w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Badanie GLOW 2 zostało natomiast włączone do raportu IA. Dodatkowo, autorzy wymieniają 3 próby kliniczne: Verkindre 2010, Arieovich 2012, Vogelmeier 2010, które zostały wyłączone z raportu IA z powodu: nieadekwatny okres obserwacji (Verkindre 2010), nieadekwatna grupa kontrolna (Arieovich 2012) oraz nieadekwatna interwencja (Vogelmeier 2010).</p> <p>Ogólne wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy*</th> <th colspan="2">GLOW 1</th> <th colspan="2">GLOW 2</th> </tr> <tr> <th>GLY vs PL</th> <th>GLY vs PL</th> <th>TIO vs PL</th> <th>GLY vs TIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Trough FEV₁</td> </tr> <tr> <td>12 tyg.</td> <td>0,108[^]</td> <td>0,097[^]</td> <td>0,083[^]</td> <td>0,014</td> </tr> <tr> <td>26 tyg.</td> <td>0,113[^]</td> <td>0,134[^]</td> <td>0,084[^]</td> <td>0,050&</td> </tr> <tr> <td>52 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,108[^]</td> <td>0,089[^]</td> <td>0,019</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Trough FVC</td> </tr> <tr> <td>12 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,183[^]</td> <td>0,168[^]</td> <td>0,15</td> </tr> <tr> <td>26 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,204[^]</td> <td>0,134[^]</td> <td>0,070#</td> </tr> <tr> <td>52 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,179[^]</td> <td>0,180[^]</td> <td>-0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI</td> </tr> <tr> <td>12 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,60##</td> <td>0,26</td> <td>0,34</td> </tr> <tr> <td>26 tyg.</td> <td>1,04[^]</td> <td>0,81^{^^}</td> <td>0,94^{^^}</td> <td>-0,13</td> </tr> <tr> <td>52 tyg.</td> <td>-</td> <td>0,57##</td> <td>0,66##</td> <td>-0,08</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Jakość życia wg SGRQ</td> </tr> <tr> <td>12 tyg.</td> <td>-</td> <td>-3,17[^]</td> <td>-2,84^{^^}</td> <td>-0,33</td> </tr> <tr> <td>26 tyg.</td> <td>-2,81^{^^}</td> <td>-3,38[^]</td> <td>-2,52##</td> <td>-0,86</td> </tr> <tr> <td>52 tyg.</td> <td>-</td> <td>3,32[^]</td> <td>-2,84##</td> <td>-0,48</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy*	GLOW 1		GLOW 2		GLY vs PL	GLY vs PL	TIO vs PL	GLY vs TIO	Trough FEV₁					12 tyg.	0,108 [^]	0,097 [^]	0,083 [^]	0,014	26 tyg.	0,113 [^]	0,134 [^]	0,084 [^]	0,050&	52 tyg.	-	0,108 [^]	0,089 [^]	0,019	Trough FVC					12 tyg.	-	0,183 [^]	0,168 [^]	0,15	26 tyg.	-	0,204 [^]	0,134 [^]	0,070#	52 tyg.	-	0,179 [^]	0,180 [^]	-0,001	Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI					12 tyg.	-	0,60##	0,26	0,34	26 tyg.	1,04 [^]	0,81 ^{^^}	0,94 ^{^^}	-0,13	52 tyg.	-	0,57##	0,66##	-0,08	Jakość życia wg SGRQ					12 tyg.	-	-3,17 [^]	-2,84 ^{^^}	-0,33	26 tyg.	-2,81 ^{^^}	-3,38 [^]	-2,52##	-0,86	52 tyg.	-	3,32 [^]	-2,84##	-0,48
Punkt końcowy*	GLOW 1		GLOW 2																																																																																									
	GLY vs PL	GLY vs PL	TIO vs PL	GLY vs TIO																																																																																								
Trough FEV₁																																																																																												
12 tyg.	0,108 [^]	0,097 [^]	0,083 [^]	0,014																																																																																								
26 tyg.	0,113 [^]	0,134 [^]	0,084 [^]	0,050&																																																																																								
52 tyg.	-	0,108 [^]	0,089 [^]	0,019																																																																																								
Trough FVC																																																																																												
12 tyg.	-	0,183 [^]	0,168 [^]	0,15																																																																																								
26 tyg.	-	0,204 [^]	0,134 [^]	0,070#																																																																																								
52 tyg.	-	0,179 [^]	0,180 [^]	-0,001																																																																																								
Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI																																																																																												
12 tyg.	-	0,60##	0,26	0,34																																																																																								
26 tyg.	1,04 [^]	0,81 ^{^^}	0,94 ^{^^}	-0,13																																																																																								
52 tyg.	-	0,57##	0,66##	-0,08																																																																																								
Jakość życia wg SGRQ																																																																																												
12 tyg.	-	-3,17 [^]	-2,84 ^{^^}	-0,33																																																																																								
26 tyg.	-2,81 ^{^^}	-3,38 [^]	-2,52##	-0,86																																																																																								
52 tyg.	-	3,32 [^]	-2,84##	-0,48																																																																																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>słowa kluczowe: 'glycopyrronium bromide', 'chronic obstructive pulmonary disease';</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych;</p> <p>Język: brak danych.</p>	<p>*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów $\wedge p < 0,001$ vs PL; $\&p < 0,01$ vs TIO; $\#p < 0,05$ vs TIO; $\wedge\wedge p < 0,01$ vs PL $\#\#p < 0,05$ vs PL;</p> <p>Podsumowanie i wnioski: glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler®) jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP. Oceniana interwencja powodowała statystycznie znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP oraz zmniejszała częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® podawany raz na dobę zapewniał statystycznie znamienne poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁, natężona pojemność życiowa FVC oraz pojemność wdechowa IC) względem placebo. GLY zmniejszał statystycznie znamienne duszność ocenianą za pomocą wskaźnika <i>Transition Dyspnoea Index</i> (TDI). Wykazano również, że GLY ma statystycznie znamienne wpływy na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza SGRQ. Oceniana interwencja zmniejszała statystycznie znamienne zużycie leku stosowanego doraźnie (salbutamolu) o 0,46 wziewów na dobę w okresie 26 tygodni (GLOW 1) oraz o 0,37 wziewów na dobę w okresie 52 tygodni (GLOW 2) w porównaniu z placebo odpowiednio w badaniu trwającym 6 i 12 miesięcy.</p> <p>Profil bezpieczeństwa GLY jest zbliżony do TIO. Oceniana interwencja była dobrze tolerowana w analizowanej grupie pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem zaliczono suchotę w ustach.</p>
<p>Urlik 2012 [9]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji*</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej glikopironiowego bromku u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego;</p> <p>Interwencja: glikopironiowy bromek;</p> <p>Komparatory: placebo, tiotropium;</p> <p>Punkty końcowe: wartość FEV₁</p>	<p>Włączone badania: w zakresie oceny efektywności klinicznej glikopironiowego bromku w leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego do przeglądu <i>Urlik 2013</i> włączono badania: <i>Verkindre 2010</i>, <i>Vogelmeier 2010</i>, <i>Fogarty 2011</i>, <i>GLOW 1 (D'Urzo 2011)</i>, <i>GLOW 2 (Kerwin 2012)</i>, <i>GLOW 3 (Beeh 2012)</i>. Za wyjątkiem badania <i>GLOW 2</i>, wszystkie ww. próby kliniczne zostały wyłączone z analizy głównej przeglądu IA. Należy jednak podkreślić, iż powyższe badania zostały</p>

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>bez metaanalizy;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2012 r.</p>	<p>mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, hiperinflacja, wydolność wysiłkowa, ocena duszności, jakość życia, zaostrzenia POChP, zastosowanie leczenia doraźnego, zastosowanie leczenia doraźnego, bezpieczeństwo (działania niepożądane);</p> <p>Metodyka:</p> <p>typ badania: randomizowane badania kliniczne, opublikowane dotyczące oceny GLY w POChP;</p> <p>przeszukiwano bazy: Pubmed. Ręczna weryfikacja referencji przeglądów oraz badań dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego;</p> <p>słowa kluczowe: 'glycopyrronium bromide', 'chronic obstructive pulmonary disease';</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych;</p> <p>Język: brak danych.</p>	<p>szczegółowo opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Wyniki badań włączonych do przeglądu Urlik 2012 zostały przedstawiono oddzielnie w sposób opisowy i są zbieżne z wynikami zamieszczonymi w raporcie IA.</p> <p>Wnioski wynikające z przeglądu <i>Urlik 2012</i> wskazują, że bromek glikopironiowy jest skutecznym oraz bezpiecznym leczeniem pacjentów z POChP. Autorzy podkreślili jednak fakt, iż długoterminowe badania, w których głównym punktem końcowym byłaby ocena zaostrzeń POChP nie zostały jeszcze opublikowane.</p>

*Istotnym jest jednak fakt, iż autor przeglądu pełnił funkcje doradcze dla firmy farmaceutycznej *Novartis*

^Z uwagi na charakter niniejszego raportu, nie uwzględniono wyników/danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki

^^ Z uwagi na charakter niniejszego raportu, nie uwzględniono danych przedklinicznych dot. bezpieczeństwa GLY.

12.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie kliniczne *Verkindre 2010* [7], w którym oceniono skuteczność kliniczną GLY w porównaniu do TIO podczas 7-dniowego okresu leczenia. Odnaleziona próba kliniczna została wyłączona z analizy głównej ze względu na zbyt krótki okres obserwacji biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badania, wyjściowej charakterystyki populacji oraz interwencji przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w rozdziale dotyczącym profilu bezpieczeństwa glikopironiowego bromku w oparciu o badania RCT (krótki okres obserwacji: 7-21 dni).

12.6.1. Wyniki

Ze względu na przedmiot analizy oceniano skuteczność kliniczną GLY w dawce 50 µg w porównaniu do TIO w dawce 18 µg.

Tabela 103.
Wyniki skuteczności klinicznej (*Verkindre 2010*)

Punkt końcowy	Wyniki
Maksymalna wartość FEV₁ (peak FEV₁)	<p>Zastosowanie GLY w dawce 50 µg oraz TIO 18 µg względem placebo istotnie statystycznie poprawia maksymalną wartość FEV₁ po pierwszym oraz siódmym dniu leczenia ($p < 0,05$).</p> <p>Oceniane opcje terapeutyczne (GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczności pod względem FEV₁ w siódmym dniu terapii. Po pierwszym dniu leczenia uzyskana przez autorów badania <i>Verkindre 2010</i> różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).</p>
AUC (5 min-5 h) FEV₁	<p>Wśród pacjentów leczonych GLY oraz TIO odnotowano istotnie statystycznie większe w relacji do grupy stosującej PL pole pod krzywą AUC (5 min-5 h) FEV₁ po jednym oraz siódmym dniu leczenia ($p < 0,05$).</p> <p>Oceniane opcje terapeutyczne (GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczności pod względem FEV₁ w siódmym dniu terapii. Po pierwszym dniu leczenia uzyskana przez autorów badania <i>Verkindre 2010</i> różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).</p> <p>PO 7 dniach leczenia pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów GLY vs TIO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ w zależności od czasu [FEV₁ AUC (5 min-5 h)]. Po pierwszym dniu leczenia uzyskana przez autorów badania <i>Verkindre 2010</i> różnica w zakresie AUC (5 min-5 h) FEV₁ jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).</p>

Leczenie glikopironiowym bromkiem u pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanego ciężkiego jest wysoce skutecznie względem placebo oraz wykazuje szybki oraz długotrwały (24 godzinny) efekt rozkurczający oskrzela.

Ponadto wśród pacjentów leczonych GLY efekt działania leku był szybszy w porównaniu do TIO, co pozwala na uzyskanie znaczących korzyści dla pacjentów z POChP.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 104
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Seebri breezhaler)	0
2.	(Glycopyrronium bromie)	0
3.	(Glycopyrrolate)	7
4.	MeSH DESCRIPTOR Glycopyrrolate EXPLODE ALL TREES	2
5.	(Glycopyrronium Bromide)	0
6.	(Bromide, Glycopyrronium)	0
7.	(NVA 237)	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7
9.	(Chronic obstructive pulmonary disease)	547
10.	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive)	0
11.	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES	0
12.	(COPD)	415
13.	(COAD)	4
14.	(Chronic Obstructive Airway Disease)	1
15.	(Chronic Obstructive Lung Disease)	17
16.	(Airflow Obstruction, Chronic)	0
17.	(Airflow Obstructions, Chronic)	0
18.	(Chronic Airflow Obstructions)	0
19.	(Chronic Airflow Obstruction)	0
20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	652
21	#8 AND #20	1

Data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2013 r.

13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 105
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Seebri breezhaler	1
2.	Glycopyrronium bromide	940
3.	"Glycopyrrolate"[Mesh]	652
4.	Bromide, Glycopyrronium	940
5.	NVA237	17
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	941
7.	Chronic obstructive pulmonary disease	35731
8.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	19917
9.	COPD	39256
10.	COAD	36114
11.	Chronic Obstructive Airway Disease	36450
12.	Chronic Obstructive Lung Disease	38446
13.	Airflow Obstruction, Chronic	36607
14.	Airflow Obstructions, Chronic	35733
15.	Chronic Airflow Obstructions	35733
16.	Chronic Airflow Obstruction	36607
17.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	43200
18.	#6 AND #17	35

Data wyszukiwania: 27.05.2013 r.

Tabela 106.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Seebri breezhaler	0
2.	Glycopyrronium bromide	100
3.	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	198
4.	Glycopyrronium, Bromide	100
5.	NVA237	40
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	318
7.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5171
8.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	1962
9.	COPD	6506
10.	COAD	113
11.	Chronic Obstructive Airway Disease	4501
12.	Chronic Obstructive Lung Disease	3208
13.	Chronic Airflow Obstructions	422
14.	Chronic Airflow Obstruction	422
15.	Airflow Obstruction, Chronic	422
16.	Airflow Obstructions, Chronic	422
17.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	9047
18.	#6 AND #17	41

Data wyszukiwania: 27.05.2013 r.

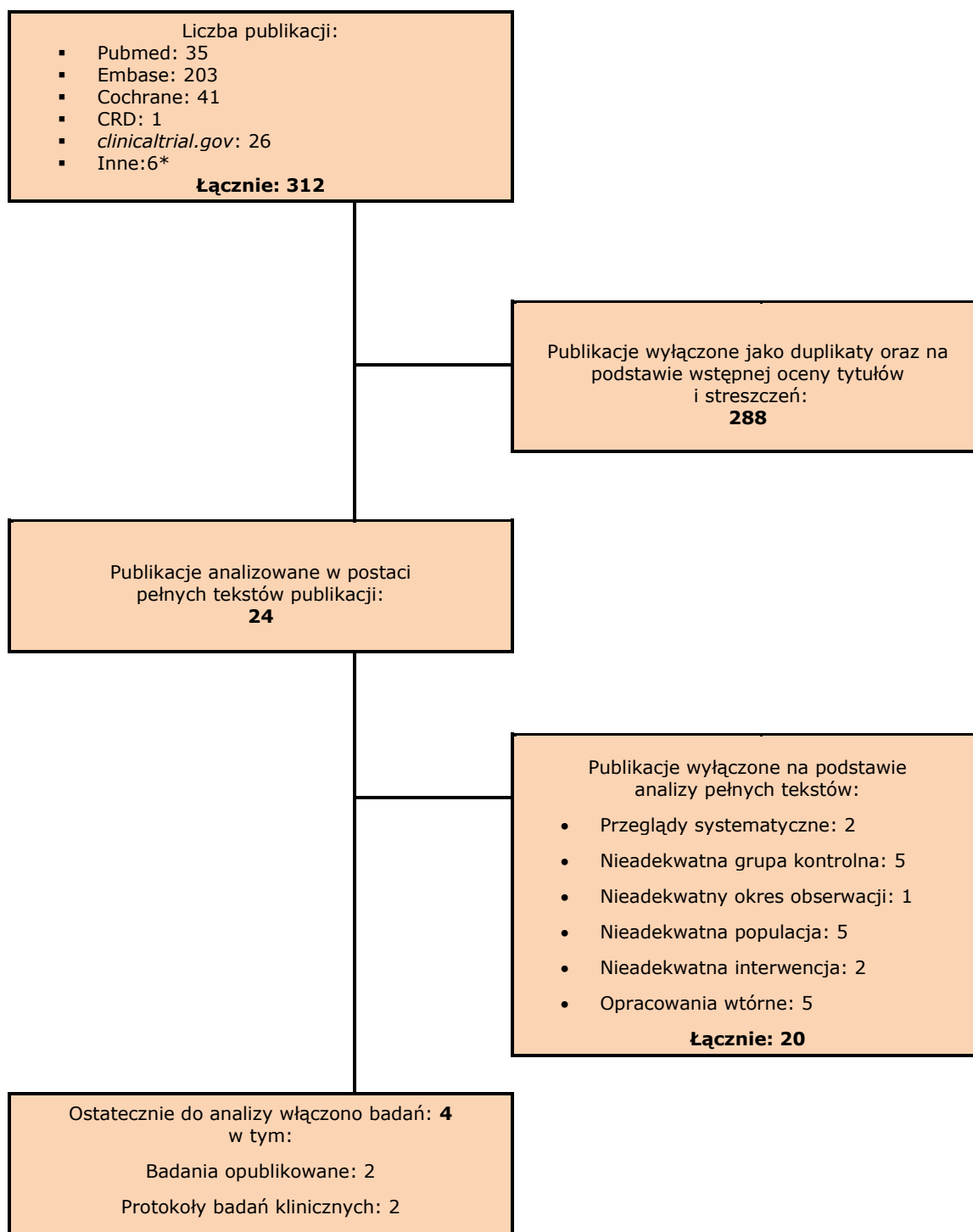
Tabela 107
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	seebri AND breezhaler AND [embase]/lim	16
2.	'glycopyrronium'/syn AND 'bromide'/syn AND [embase]/lim	3920
3.	'glycopyrrolate'/syn AND [embase]/lim	3985
4.	bromide, AND 'glycopyrronium'/syn AND [embase]/lim	3916
5.	nva AND 237 AND [embase]/lim	64
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3986
7.	chronic AND obstructive AND pulmonary AND 'disease'/syn AND [embase]/lim	43117
8.	pulmonary AND disease, AND chronic AND obstructive AND [embase]/lim	43085
9.	'copd'/syn AND [embase]/lim	63368
10.	coad AND [embase]/lim	402
11.	chronic AND obstructive AND 'airway'/syn AND 'disease'/syn AND [embase]/lim	83928
12.	chronic AND obstructive AND 'lung'/syn AND 'disease'/syn AND [embase]/lim	72336
13.	'airflow'/syn AND obstruction, AND chronic AND [embase]/lim	3237
14.	'airflow'/syn AND obstructions, AND chronic AND [embase]/lim	17
15.	chronic AND 'airflow'/syn AND obstructions AND [embase]/lim	17
16.	chronic AND 'airflow'/syn AND 'obstruction'/syn AND [embase]/lim	3237
17.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	88124
18.	#6 AND #17	203

Data wyszukiwania: 27.05.2013 r.

13.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 17.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



*Postery konferencyjne dostarczone przez producenta leku

13.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 108.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

13.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 109.
Ocena wiarygodności badania *GLOW 2*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	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

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 112.
Ocena wiarygodności badania Sechaud 2012

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 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

Tabela 113.
Ocena wiarygodności badania GLOW 1

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 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

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 114.
Ocena wiarygodności badania GLOW 3

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 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

Tabela 115.
Ocena wiarygodności badania Fogarty 2011

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 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

Analiza efektywności klinicznej dla preparatu Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 116.
Ocena wiarygodności badania Arievich 2012

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 117.
Ocena wiarygodności badania Vekindre 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	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

13.5. Formularze ekstrakcji danych

13.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

13.5.2. 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:

13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.5.6. 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

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. 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.
3. Analiza problemu decyzyjnego dla leku (Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Kraków 2013.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

14.1. Badania włączone do analizy głównej

1. 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.
2. 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.

[Redacted text block]

14.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. 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 Seebri Breezhaler® opublikowana na stronie EMA [17-10-2012]
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 28-05-2013 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 28-05-2013 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 28-05-2013 r.]
7. www.doublecheckmd.com [data przeszukiwania bazy: 28-05-2013 r.]
8. www.rxlist.com [data przeszukiwania bazy: 28-05-2013 r.]
9. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002430/WC500133772.pdf
10. EMA/CHMP/508029/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 1 August 2012. Assessment report Seebri Breezhaler (International non-proprietary name: glycopyrronium bromide). Procedure No.: EMEA/H/C/002430.
11. Sechaud R., Renard D., Zhang-Auberson L., de la Motte S., Drollmann A., Kaiser G. Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Feb;50(2):118-28.
12. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:503-13. Epub 2012 Jul 31.
13. 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.
14. Verkindre, C.; Fukuchi, Y.; Flémale, A.; Takeda, A.; Overend, T.; Prasad, N.; Dolker, M. Sustained 24-h Efficacy of NVA237, a Once-Daily Long-Acting Muscarinic Antagonist, in COPD Patients. *Respiratory. medicine* 2010, 104, 1482-1489.
15. Arievidich H, Overend T, Renard D, Gibbs M, Alagappan V, Looby M, et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC Pulm Med* 2012;12.
16. 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.
17. 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.

3. Banerji D., VKT Alagappan, C Martin, E He, H Chen, T Overend. Once-daily NVA237 improves lung function in COPD patients: pooled results of the GLOW1 and GLOW2 studies. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 1 - 5 September 2012, Vienna, Austria (**opracowanie wtórne**).
4. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:503-13. Epub 2012 Jul 31 (**nieadekwatna grupa kontrolna**).
5. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J COPD* 2012;7:729-41 (**opracowanie wtórne**).
6. Carter NJ. Inhaled Glycopyrronium Bromide: A Review of its Use in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 2013 May;73(7):741-53 (**przegląd systematyczny**).
7. Cydulka, R. K.; Emerman, C. L. Effects of Combined Treatment With Glycopyrrolate and Albuterol in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Emerg Med.* 1995, 1995 Apr;25, 470-473 (**nieadekwatna populacja**).
8. 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 (**nieadekwatna grupa kontrolna**).
9. 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 (**nieadekwatna grupa kontrolna**).
10. Sechaud Romain, Anton Drollmann, Hisano et al. Small impact of mild and moderate renal impairment on the pharmacokinetics of inhaled NVA237. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 1-5 September 2012, Vienna, Austria (**nieadekwatna populacja**).
11. Salama, R. O.; Young, P. M.; Rogueda, P.; Lallement, A.; Iliev, I.; Traini, D. Advances in Drug Delivery: Is Triple Therapy the Future for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Expert Opin. Pharmacother.* 2011, 12, 1913-1932 (**opracowanie wtórne**).
12. Sechaud Romain, Manish Sudershan, Sheryl Perry et al. Efficient deposition and sustained lung concentrations of NVA237 after inhalation via the Breezhaler® device in man. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 1 - 5 September 2012, Vienna, Austria (**nieadekwatna populacja**).
13. Sechaud Romain, Swati Dumitras, Anton Drollmann et al. Relevant drug-drug interaction between inhaled NVA237 and oral cimetidine. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 1 - 5 September 2012, Vienna, Austria (**nieadekwatna populacja**).
14. Sechaud R., Renard D., Zhang-Auberson L., de la Motte S., 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* 2011; 50(2):118-128 (**nieadekwatna grupa kontrolna**).
15. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of clinical benefit. *Int J COPD* 2012;7:673-8 (**przegląd systematyczny**).

16. Van de Maele, B.; Fabbri, L. M.; Martin, C.; Horton, R.; Dolker, M.; Overend, T. Cardiovascular Safety of QVA149, a Combination of Indacaterol and NVA237, in COPD Patients. *COPD*. 2010, 2010 Dec;7, 418-427 **(nieadekwatna interwencja)**.
17. Verkindre, C.; Fukuchi, Y.; Flémale, A.; Takeda, A.; Overend, T.; Prasad, N.; Dolker, M. Sustained 24-h Efficacy of NVA237, a Once-Daily Long-Acting Muscarinic Antagonist, in COPD Patients. *Respiratory medicine* 2010, 104, 1482-1489 **(nieadekwatny okres obserwacji)**.
18. Vogelmeier, C.; Banerji, D. NVA237, a Long-Acting Muscarinic Antagonist, As an Emerging Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2011, 2011 Jun;5, 163-173 **(opracowanie wtórne)**.
19. Vogelmeier, C.; Verkindre, C.; Cheung, D.; Galdiz, J. B.; Guclu, S. Z.; Spangenthal, S.; Overend, T.; Henley, M.; Mizutani, G.; Zeldin, R. K. Safety and Tolerability of NVA237, a Once-Daily Long-Acting Muscarinic Antagonist, in COPD Patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010, 2010 Oct;23, 438-444 **(nieadekwatna interwencja)**.
20. Long Term Safety and Tolerability of NVA237 Versus Tiotropium in Japanese Patients (GLOW4). Poster otrzymany od firmy zlecającej wykonanie analizy **(nieadekwatna populacja)**.

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych spełniających predefiniowane kryteria włączenia według PICO (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2013 r.)29



Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (GLOW 2)41



Tabela 9. Różnica średnich końcowych wartości *peak* FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji (GLOW 2).....49

Tabela 10. Różnica średnich końcowych wartości FEV₁ 5 oraz 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku (GLOW 2)49

Tabela 11. Różnica średnich końcowych wartości AUC_(1-4 h) FEV₁, FEV₁ AUC_(0-12 h), FEV₁ AUC_(0-24 h), FEV₁ AUC_(12-24 h) z uwzględnieniem okresów obserwacji (GLOW 2)50



Tabela 14. Zaostrzenia POChP (GLOW 2).....55

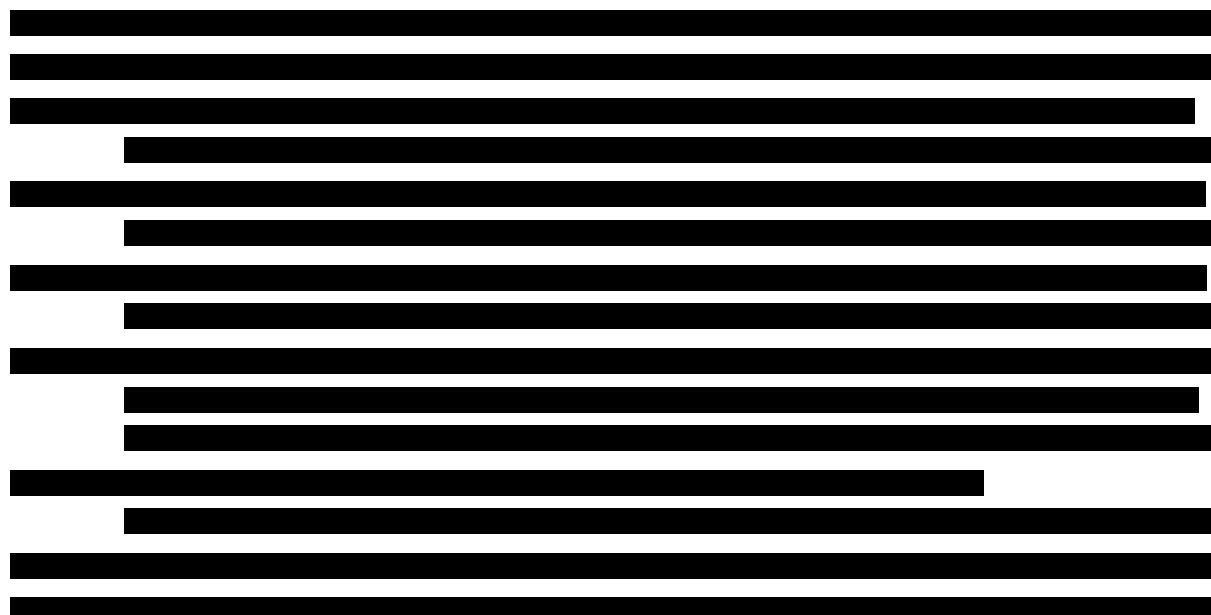


Tabela 24. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 52 tyg. okresu leczenia (GLOW 2).....63

Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania (GLOW 2)64

Tabela 26. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych (GLOW 2).....65

Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych (GLOW 2)66

Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w EKG; GLY vs TIO (GLOW 2).....67

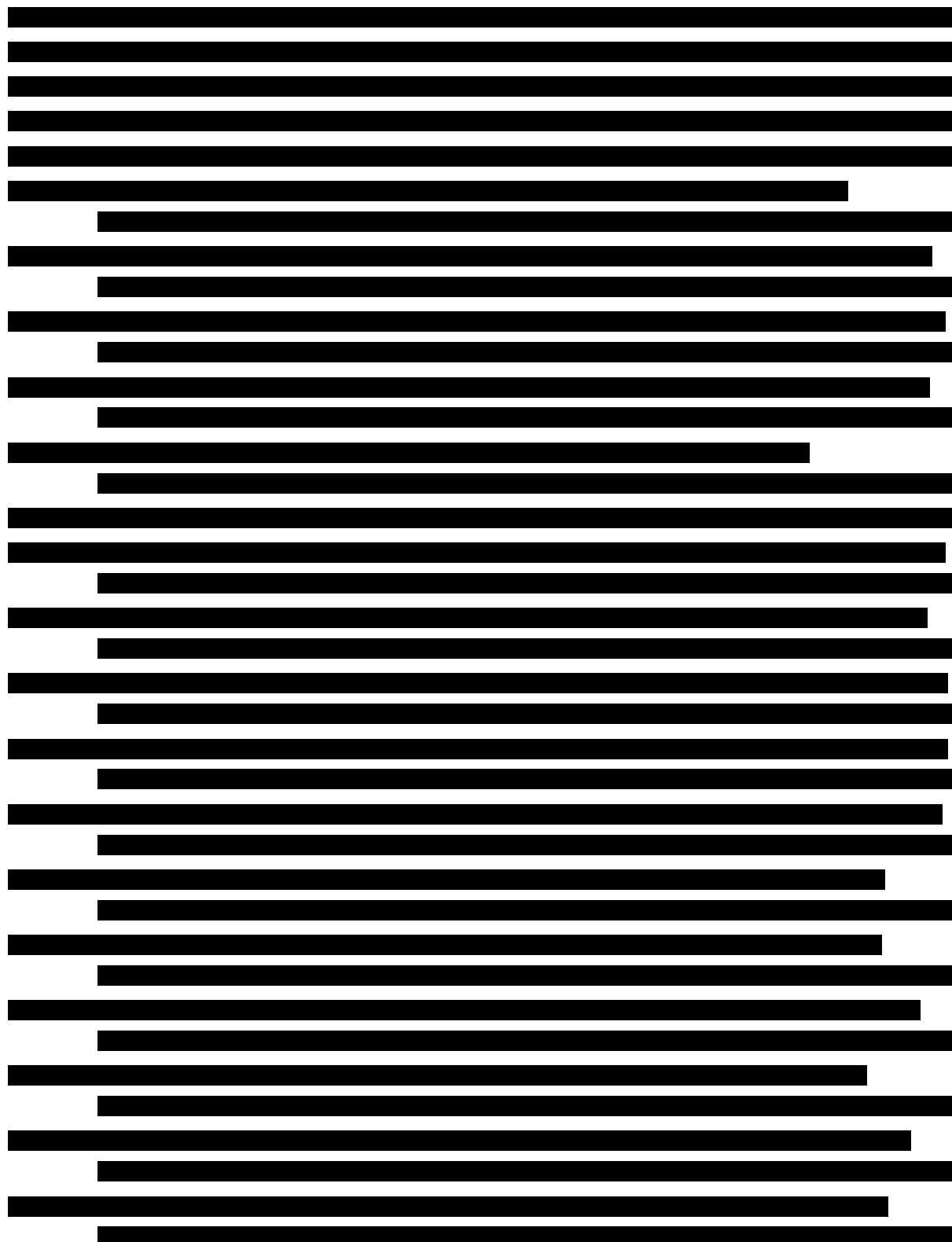


Tabela 51 Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku glikopironiowego w oparciu o ChPL [3]	92
Tabela 52 Interakcje preparatu Seebri Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi [3].....	94
Tabela 53 Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Seebri Breezhaler® [3]	95
Tabela 54. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Sechaud 2012) [11].....	99
Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Sechaud 2012	100
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Sechaud 2012)	100
Tabela 57 Charakterystyka interwencji (Sechaud 2012)	101
Tabela 58 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans, GLY vs PL (Sechaud 2012).....	101
Tabela 59 Charakterystyka badań: GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012 [12, 13, 14, 15].....	103
Tabela 60 Przepływ pacjentów wraz z wyszczególnieniem liczby rezygnacji (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010)^^.....	106
Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012 [12, 13, 14, 15]	108
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań: GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012 [12, 13, 14, 15].....	111
Tabela 63. Charakterystyka interwencji (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012) [12, 13, 14, 15]	113
Tabela 64. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; GLY vs PL (GLOW 3, Fogarty 2011, Arievich 2012) [12, 13, 15].....	115
Tabela 65. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych podczas krótkiego okresu leczenia (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012) [12, 13, 14, 15].....	116
Tabela 66. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem podczas krótkiego okresu leczenia (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012) [12, 13, 14, 15].....	117
Tabela 67. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; GLY vs PL oraz GLY vs TIO (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012) [12, 13, 14, 15]	118
Tabela 68. Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne (GLOW 3, Fogarty 2011, Verkindre 2010, Arievich 2012) [12, 13, 14, 15]	121
.....	
.....	
.....	
Tabela 71. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania GLOW 1 [16, 20]	126
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

16. SPIS WYKRESÓW

[Redacted content]

1