

Uzupełnienie [redacted] do raportu HTA dla preparatu
Seebri Breezhaler® (glycopyrronium bromide) [redacted]

I. Analiza kliniczna

Pismo MZ:

2) Analiza kliniczna (AK) zawiera opis problemu zdrowotnego, jednak nie uwzględnia on przeglądu dostępnych w literaturze wskaźników dotyczących liczby osób zdiagnozowanych i leczonych z powodu POChP (w szczególności populacji polskiej) (**§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**)

[redacted]

Analiza problemu decyzyjnego (APD) będąca załącznikiem do AK zawiera w/w wskaźniki dotyczące osób zdiagnozowanych i leczonych z powodu POChP (w szczególności populacji polskiej). Poniżej dane z APD (Rozdział 3.1.1.1 str. 6-7):

„W Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób chorujących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, co stanowi ok. 10% populacji po 40 roku życia (częściej u mężczyzn niż u kobiet) [1, 2]. W oparciu o informacje zawarte w publikacji Jahnz-Różyk 2009 zapadalność na POChP w Polsce wynosi 15,9/100 000 osób [3].”

Dodatkowo, w związku z prośbą AOTM poniżej przedstawiono przegląd dostępnych w literaturze wskaźników dotyczących liczby osób zdiagnozowanych i leczonych z powodu POChP w populacji polskiej. Należy podkreślić, iż poniższe dane zawarte są w AWB oraz skorzystano z nich przy szacowaniu wielkości populacji chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione wartości chorobowości wraz z podaniem źródła danych (dane epidemiologiczne oceniające chorobowość na POChP w Polsce).

Tabela 1
POChP – dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Częstość występowania POChP	Wiek pacjentów	Komentarz
Górecka 2012 [4]	8,9%	>40 roku życia	POChP potwierdzona badaniem spirometrycznym; badanie międzynarodowe
Świerczyńska-Krepa 2011 [1]	~10%	>40 roku życia	POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD, częściej u mężczyzn niż u kobiet
Siatkowska 2010 [9]	8,1%	>40 roku życia	2045 zarejestrowanych w poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu
Jahnz-Różyk 2009 [3]	1%	wszystkie grupy wiekowe	według danych międzynarodowych
	ok. 10%	>40 roku życia	według danych międzynarodowych

Publikacja [źródła danych]	Częstość występowania POChP	Wiek pacjentów	Komentarz
	-	-	ok. 2 mln chorych; zapadalność na POChP 15,9/100000
Niżankowska-Mogilicka [7] (badanie BOLD)	22,1% 10,9%	>40 roku życia >40 roku życia	POChP ogółem POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD Badanie w grupie 603 dorosłych (w tym 300 kobiet) powyżej 40. roku życia; województwo małopolskie
Pływaczewski 2003 [8]	10,7%	41-72 lat	Badanie przeprowadzone na 676 dorosłych (wiek 41-72) mieszkańcach Warszawy; ekstrapolując dane na ludność Polski – ok. 2 mln chorych
Niepsuj 2002 [6]	10,2%	19-69 lat	Mieszkańcy Zabrze, 239 mężczyzn i 320 kobiet; wiek 19-69; Kryteria rozpoznania GOLD.
Krzyżanowski 1986 [5] (z Niżankowska-Mogilicka [7])	8,5% 4,9%	19-70 lat 19-70 lat	dotyczy dorosłych mężczyzn dotyczy dorosłych kobiet

Częstość występowania POChP w Polsce oceniano w niewielu badaniach [5, 6, 7, 8, 9], których wyniki różniły się istotnie – począwszy od 8,5% u mężczyzn i 4,9% u kobiet [6], do 10,9% u obu płci w populacji osób dorosłych powyżej 40 r. ż. [5, 7, 8]. Na podstawie przedstawionych danych można zauważyć, że najczęściej podawaną częstością występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest wartość ok. 10% populacji po 40 roku życia. Do oszacowania liczby chorych na POChP w Polsce wykorzystano średnią z podanych wartości 8,1%, 8,9%, 10,9% oraz 10,7% w populacji >40 r. ż. (pierwsze objawy choroby zazwyczaj po 40 roku życia [4]).

Piśmiennictwo:

- Świerczyńska-Krępa M., Świerczyński Z., Szenborn L., i inni. *Choroby dróg oddechowych*. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 593-634.
- Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
- Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. *Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wielośrodkowego badania polskiego*. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 208.
- Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254.
- Krzyżanowski M., Jedrychowski W., Wysocki M. *Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1011-1019 (abstrakt): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777663> (ostatni dostęp 29.01.2013 r.)
- Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. *Chronic obstructive pulmonary disease in inhabitants of Zabrze*. *Wiad Lek.* 2002; 55: 354-359 (abstrakt): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15002268> (ostatni dostęp 29.01.2013 r.)

7. Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist A. S., Vollmer W. M., Skucha W., Harat R., Pająk A., Gąsowski J., Frey J., Nastalek P., Twardowska M., Janicka J., Szczeklik A. *Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce – wyniki badania BOLD w Polsce*. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007; 117 (9).
8. Plywaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zielinski J. *Prevalence of COPD in Warsaw population*. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 (abstrakt): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15052966> (ostatni dostęp 29.01.2013 r.)
9. Siatkowska H., Kozielski J., Ziora D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112–120.

Pismo MZ:

3) W AK dla badania *SHINE* przedstawiono charakterystykę pacjentów łącznie z uwzględnieniem wszystkich opcji terapeutycznych wykorzystanych w badaniu – GLY, TIO, QVA149, IND i PLC. Nie jest zatem przedstawiona oddzielnie charakterystyka pacjentów włączonych do ramion GLY i TIO badania *SHINE* (**§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia**). Należy zauważyć, iż dane te były dostępne wnioskodawcy na dzień złożenia wniosku (**§ 2 Rozporządzenia**).

[redacted]

Autorzy raportu w AK przedstawili dane łączne z uwagi na fakt, iż tylko takimi danymi dysponowali w momencie wykonania analizy.

W związku z faktem, iż aktualnie dostępna jest już publikacja do w/w badania (*Bateman 2013* [1]), w których znajdują się oddzielne wyniki dla wszystkich opcji terapeutycznych wykorzystanych w badaniu tj. GLY, TIO, QVA149, IND i PLC, zostanie przedstawiona oddzielna charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion GLY i TIO.

Należy podkreślić, iż publikacja *Bateman 2013* została opublikowana 30 maja 2013 r., a zatem po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie (wyszukiwanie przeprowadzone do dn. 27 maja 2013 r.). Aktualnie, publikacja *Bateman 2013* została włączona do raportu. Próba kliniczna *SHINE* oraz analiza wykonana na jej podstawie opiera się zatem na danych opublikowanych, a zatem w pełni wiarygodnych i możliwych do zweryfikowania.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *SHINE* na podstawie publikacji do badania *Bateman 2013* [1].

Tabela 2.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów SHINE [1]

Parametr		SHINE (II A)	
		GLY 50 µg	TIO 18 µg
Liczebność populacji, N		473	480
Średni wiek w latach (SD)		64,3 (9,0)	63,5 (8,7)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	365 (77,2)	360 (75,0)
	Kobiety	108* (22,8*)	120* (25*)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	315 (66,6)	322 (67,1)
	Azjatycka	137 (29,0)	135 (28,1)
	Inna	21 (4,4)	23 (4,8)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		6,5 (5,8)	6,1 (5,5)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	284 (60,0)	291 (60,6)
	Aktualni palacze	189 (40,0)	189 (39,4)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	298 (63,0)	296 (61,7)
	Ciężki	173 (36,6)	184 (38,3)
Pacjenci stosujący sterydy wziewne w momencie włączenia do badania, (%)		274 (57,9)	282 (58,8)
Zaostrzenia POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	346 (73,2)	363 (75,6)
	1	91 (19,2)	93 (19,4)
	≥ 2	36 (7,6)	24 (5,0)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,1 (13,4)	55,1 (13,5)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		20,0 (17,6)	20,6 (17,5)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		48,2 (10,9)	49,2 (10,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Zaostrzenie POChP występujące w ciągu roku przed skринingiem pacjentów do badania

FEV₁ - natężona objętość wydechu w pierwszosekundzie (*forced expiratory volume in 1 second*)

FVC - natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*)

Piśmiennictwo:

1. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 May 30. [Epub ahead of print]

Pismo MZ:

- 4) Interwencja i komparator określone w kryteriach włączenia/wyłączenia badań z przeglądu w AK wskazują na GLY i TIO, odpowiednio, co powinno mieć konsekwencje w dalszych częściach analizy,

m.in. w zakresie prezentowanych wyników. Jednakże, AK prezentuje także wyniki dla grup poszczególnych badań otrzymujących PLC (patrz rozdział 5.5 AK) (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**)

[REDAKTOR]

W rozdziale 5 przedstawione zostały wyniki oraz przeprowadzono obliczenia statystyczne jedynie dla grup GLY i TIO.

W związku z faktem, iż we włączonych próbach klinicznych występowała również grupa placebo, autorzy raportu tylko w sposób opisowy odnieśli się do wyników porównujących z placebo, traktując je jako dodatkowe informacje, które mogą się okazać przydatne dla odbiorcy analizy. Poniżej teksty, które występowały w w/w rozdziale.

- „Leczenie glikopironiowym bromkiem (GLY) oraz tiotropium (TIO) w porównaniu do placebo znacząco poprawia FEV1 podczas 52-tygodniowego okresu leczenia (GLOW 2).”
- „Terapia GLY oraz TIO znacznie poprawia wskaźnik TDI względem placebo podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji (GLOW 2)”
- „Terapia GLY oraz TIO znacznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ względem placebo podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji (GLOW 2)”

Dodatkowo, na str. 61 tabela 21 (rozdział 5.6.1.5) wkradło się przejęzyczenie. Zamiast wyrazu „placebo” powinno być „tiotropium”. Tekst poprawny to: „Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem były niższe w grupie tiotropium (3,4%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (5,9%)”.

Należy podkreślić, iż w związku z faktem pojawienia się publikacji do badania SHINE (Bateman 2013) cały rozdział 5 analizy głównej raportu zostanie zaktualizowany. Zdania dotyczące placebo zostaną usunięte z analizy głównej.

Pismo MZ:

12) Przedłożone analizy, w szczególności AK, nie zawierają w tekście informacji, z jakich źródeł poszczególne dane pochodzą (**§ 8 pkt 1 Rozporządzenia**). Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, w której część informacji i wyników z badań oparto na danych opublikowanych, a część – nieopublikowanych.

[REDAKTOR]

Przedłożone analizy zawierają w tekście takowe informacje.

W rozdziale 5. przedstawiono wyniki w oparciu o pełnotekstową publikację Kerwin 2012 (badanie GLOW 2) oraz dane nieopublikowane [data on file] dla badania SHINE. Referencje do w/w danych są zawarte na początku rozdziału 5 w tabeli 2. Zatem w analizie jasnym jest, że dane

dotyczące badania GLOW 2 pochodzą z danych opublikowanych (publikacja Kerwin 2012), a dane dla badania SHINE z danych nieopublikowanych [data on file].

Dodatkowo, w związku z faktem pojawienia się publikacji do badania SHINE (Bateman 2013) cały rozdział 5 analizy głównej raportu zostanie zaktualizowany. Przy każdej tabeli zostaną dodane informacje, z jakich źródeł pochodzą informacje. Należy również podkreślić, iż w momencie pojawienia się publikacji do badania SHINE, cała analiza główna opiera się przede wszystkim na danych opublikowanych (w pełni wiarygodnych oraz weryfikowalnych).

Natomiast w rozdziale 6 przedstawiono dane dla badania SPARK w oparciu o pełnotekstową publikację Wedzicha 2013 oraz dane nieopublikowane [data on file]. Referencje do w/w danych są zawarte na początku rozdziału 6 w tabeli 29. W przypadku korzystania z danych nieopublikowanych [data on file] autorzy raportu wyraźnie to zaznaczali np. tabela 31 str. 72-73 etc.

Podsumowując, w AK uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z opublikowanych badań, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Pismo MZ:

13) W AK, wg deklaracji wnioskodawcy, dla części z badań przedstawiono wyniki pochodzące z „protokołu badania”, który z definicji nie jest dokumentem zawierającym wyniki prób klinicznych. Nie jest zatem pewne, skąd rzeczywiście pochodzą wyniki przedmiotowych badań (**§ 8 pkt 2 Rozporządzenia**).

[redacted]

Pod pojęciem „protokół badania” autorzy raportu mają na myśli dokument zawierający zarówno metodykę eksperymentu oraz jego wyniki (*Clinical Study Report*). Poniżej referencje dokumentów [data on file] nadesłanych przez Firmę Zlecającą wskazujące wyraźnie, że są to dokumenty zawierające zarówno metodykę badania jak i jego wyniki:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

Zauważyć również należy, że w chwili obecnej opublikowane zostały wyniki badań, które w AK przedstawiono na podstawie danych nieopublikowanych (opisanych j.w.). W związku z tym wnioskodawca jest proszony o weryfikację, czy w AK oraz kolejnych analizach, tam gdzie to dotyczy, znajdują się dane mające potwierdzenie w tekstach opublikowanych. Przedstawienie w analizach danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności w/w danych.

Analiza główna:

Cały rozdział 5 został zaktualizowany pod kątem pojawienia się publikacji *Bateman 2013* do włączonego badania *SHINE*. Aktualizacji podlegały wszystkie dane (w zakresie charakterystyk włączonych pacjentów, metodyki badania, kryteriów włączenia oraz wyłączenia oraz przede wszystkim wyników). W przypadku pojawiania się nowych danych, nieuwzględnionych wcześniej w analizie, zostały przeprowadzone stosowane obliczenia statystyczne.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (rozdział 7.12):

Należy podkreślić, iż badanie *SHINE* zostało również wykorzystane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Zaktualizowane dane w zakresie metodyki badania, kryteriów włączenia oraz wyłączenia opisane są w rozdziale 5. i należy je również odnieść do rozdziału dotyczącego dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Dane liczbowe zawarte w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa są zbieżne z danymi zawartymi w publikacji *Bateman 2013* (analitycy dokonali stosowanej weryfikacji).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W zakresie dodatkowych danych zidentyfikowanych w publikacji *Bateman 2013* analitycy nie przeprowadzili już dodatkowych obliczeń statystycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *SHINE* na podstawie publikacji do badania *Bateman 2013* [1], oddzielnie dla grupy GLY oraz placebo.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów SHINE [1]

Parametr		SHINE (II A)	
		GLY 50 µg	Placebo
Liczebność populacji, N		473	232
Średni wiek w latach (SD)		64,3 (9,0)	64,4 (8,6)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	365 (77,2)	169 (72,8)
	Kobiety	108* (22,8*)	63* (27,2*)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	315 (66,6)	155 (66,8)
	Azjatycka	137 (29,0)	71 (30,6)
	Inna	21 (4,4)	6 (2,6)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		6,5 (5,8)	6,4 (5,7)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	284 (60,0)	139 (59,9)
	Aktualni palacze	189 (40,0)	93 (40,1)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	298 (63,0)	157 (67,7)
	Ciężki	173 (36,6)	75 (32,3)
Pacjenci stosujący sterydy wziewne w momencie włączenia do badania, (%)		274 (57,9)	134 (57,8)
Zaostrzenia POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	346 (73,2)	184 (79,3)
	1	91 (19,2)	37 (15,9)
	≥ 2	36 (7,6)	11 (4,7)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,1 (13,4)	55,2 (12,7)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (SD)		20,0 (17,6)	19,3 (15,9)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		48,2 (10,9)	48,6 (10,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Zaostrzenie POChP występujące w ciągu roku przed skringiem pacjentów do badania

FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second*)

FVC - natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*)

Piśmiennictwo:

1. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 May 30. [Epub ahead of print]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5. ZAKTUALIZOWANA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W PODTRZYMUJĄCYM LECZENIU ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POChP W STOPNIU OD UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO

W procesie wyszukiwania (do dn. 27 maja 2013 r.) 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).

W toku weryfikacji przez autorów AOTM (na podstawie pisma MZ: MZ-PLR-460-19287-3/MKR/13) odnaleziono publikację *Bateman 2013* do badania *SHINE* (badanie to zostało wstępnie zidentyfikowane przez autorów raportu na stronie www.clinicaltrials.gov)

A zatem, aktualnie odnaleziono dwa opublikowane randomizowane badanie kliniczne (*Kerwin 2012* [1], *Bateman 2013* [2]), w którym porównano efektywność kliniczną glikopironiowego bromku (GLY) z tiotropium (TIO) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (GLOW 2, *SHINE*).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z opublikowanych badań, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

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.

Tabela 4.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (GLOW 2, SHINE) [1, 2]

Badanie		GLOW 2 (II A)	SHINE (II A)
Ocena w skali Jadad		4* (patrz Tabela 37)	5* (patrz Tabela 38)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe: Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja (Filipiny, Japonia, Indie), Australia, Chiny, Tajwan i RPA.
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres <i>washout</i> oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> .	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 14-dniowy okres <i>run-in</i> .
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: GLY (529 pts) vs TIO (268 pts) vs PL (269 pts) w stosunku 2:1:1. Autorzy publikacji nie podali szczegółowych informacji dotyczących opisu sposobu randomizacji pacjentów. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: QVA149 (475 pts) vs QAB149 ¹ (477 pts) vs GLY (475 pts) vs TIO (483 pts) vs PL (234 pts) w stosunku 2:2:2:2:1. Losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (<i>interactive voice response system</i>), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji. Zastosowano stratyfikację ze względu na wyjściowy statut dotyczący palenia papierów oraz zastosowania glikokortykosteroidów podawanych w postaci wziewnej. Wyniki dotyczące interwencji QVA149 oraz QAB149 nie zostały przedstawione z uwagi na fakt, iż nie są przedmiotem niniejszej analizy. Wyniki dla GLY vs TIO przedstawiono w analizie głównej, natomiast GLY vs PL w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.
	Zaślepienie	<u>GLY vs PL</u> [^] : <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), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**. Glikopironiowy bromek, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®; Ramień, w którym podawano <u>tiotropium (TIO)</u> było <i>open-label</i> (brak zaślepienia)	<u>GLY vs PL</u> [^] : <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. Oceniane leki były identyczne zarówno pod kątem opakowania, etykiety, schematu podawania, wyglądu, zapachu i smaku. W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do grupy TIO nie zastosowano zaślepienia (<i>open-label</i>). Glikopironiowy bromek, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler®, natomiast TIO za pomocą inhalator HandiHaler®.

¹ QAB 149 - indakaterol

Badanie	GLOW 2 (II A)	SHINE (II A)
<p>Hipoteza badawcza</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej GLY oraz TIO względem placebo podczas 52-tyg okresu leczenia, jak również podczas okresu obserwacji (52-tyg. leczenia+30 dni obserwacji).</p> <p>Badanie nie miało na celu potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i> dla porównania GLY vs TIO.</p>	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości QVA 149, QAB149 lub GLY nad placebo.</p> <p>Hipoteza nie gorszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>): QVA 149 vs tiotropium.</p> <p>Dla głównego punktu końcowego ocenianych 1710 pacjentów wykaże 87% moc badania dla QVA149 vs monokomponentów; >99% moc dla aktywnych leków w porównaniu z placebo oraz 80% moc wskazując, że lek QVA149 jest nie gorszy od tiotropium.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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); ▪ Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Zaostrzenia POChP; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego (rescue medication); ▪ Zgony; ▪ Rezygnacja z badania; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane; ▪ Nieprawidłowości w wynikach EKG. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ▪ Maksymalna wartość FEV₁ (peak); ▪ Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych (FEV₁ 2h po podaniu leku); ▪ Pole pod krzywą AUC (FEV₁); ▪ Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego (rescue medication); ▪ Ocena aspektów choroby według pacjenta: odsetek dni bez leku ratunkowego; odsetek nocy bez przebudzeń; odsetek dni bez objawów dziennych choroby; odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności. ▪ Stopień dyscypliny terapeutycznej; ▪ Zgony; ▪ Rezygnacja z badania; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane.
<p>Informacje o utracie pacjentów z badania</p>	<p>Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.</p>	<p>Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.</p>
<p>Populacja ITT</p>	<p>Niezachowana</p>	<p>Niezachowana</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>118 pacjentów w grupie GLY (22,3%), 62 w grupie TIO (23,1%) oraz 76 pacjentów w grupie PL (28,3%)[^]</p>	<p>Utrata pacjentów z badania w ocenianych grupach wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QVA149 – 38 pacjentów (8%) • QAB149 – 56 pacjentów (11,7%) • GLY – 53 pacjentów (11,2%) • TIO – 42 pacjentów (8,7%) • PL – 45 pacjentów (19,2%)[^]
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Novartis Pharma AG</p>	<p>Novartis Pharma AG</p>
<p>Publikacje do badania</p>	<p>Kerwin 2012 [1]</p>	<p>Bateman 2013 [2], [data on file] [3]</p>
<p>Identyfikator</p>	<p>NCT 00929110</p>	<p>NCT 01202188</p>

Badanie	GLOW 2 (II A)	SHINE (II A)
badania		

*Badania uzyskały 4-5 punktów (na 5 punktów możliwych do zdobycia) w skali Jadad, co oznacza, iż próby cechuje wysoka wiarygodność;

** Dane zaczerpnięte z informacji umieszczonych w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov;

^Grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy (przedstawiona w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa)

5.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych *GLOW 2* i *SHINE* (podtyp I IA) bezpośrednio porównano efektywność kliniczną GLY vs TIO w leczeniu pacjentów ≥ 40 roku życia, u których rozpoznano POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zgodnie z kryteriami GOLD 2008.

Badania *GLOW 2* oraz *SHINE* są opublikowanymi, randomizowanymi próbami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*).

W obu ocenianych badaniach nie zastosowano zaślepienia próby w przypadku pacjentów losowo zakwalifikowanych do leczenia TIO (*open label*).

W próbie klinicznej *GLOW 2* nie przedstawiono opisu sposobu randomizacji. W badaniu *SHINE* losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji.

W badaniu *GLOW 2* nie uwzględniono informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (*GLOW 2* i *SHINE*) w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 2* leczenie trwało 52-tygodnie, natomiast w badaniu *SHINE* 26-tygodni.

Należy podkreślić, iż autorzy badań *GLOW 2* oraz *SHINE* przeprowadzili ocenę skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (GLY vs TIO) z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji: po pierwszym dniu, 12, 26 tygodniu leczenia oraz w przypadku eksperymentu *GLOW 2* dodatkowo po 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* dla zbieżnych okresów obserwacji tj. po pierwszym dniu, po 12., i 26 tyg.

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania włączone do analizy otrzymały odpowiednio: 4 punkty – badanie *GLOW 2* oraz 5 punktów badania *SHINE* w skali Jadad, co oznacza, iż badania cechuje wysoka wiarygodność (szczegóły przedstawiono w: Tabela 37, Tabela 38).

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

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

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania GLOW 2 [1] oraz SHINE [2]

GLOW 2 (II A)	
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 skringiem;• Współistniejące choroby płuc (np. gruźlica lub klinicznie istotne choroby oskrzeli);• Astma, nowotwory stwierdzone w wywiadzie;• Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skringingu pacjentów;• Objawy przerostu 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 antycholinergikami.
SHINE (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy wyrazili uprzednio zgodę na udział w badaniu;• Rozpoznanie POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III);• Osoby palące obecnie lub byli palacze palący ≥ 10 paczko-lat*;• Pacjenci, u których FEV₁ po bronchodilatorze wynosi $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej;• Wskaźnik FEV₁/FVC po zastosowaniu bronchodilatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi $< 0,7$ (tj. 70%);• Pacjenci musieli odbyć inhalacje 80 μg ipratropium i 400 μg salbutamolu, celem określenia wyników FEV₁ po bronchodilatorze;• Podpisanie zgody na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none">• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią;• Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym);• Pacjenci wymagający długoterminowej codziennej tlenoterapii (> 15 godzin w ciągu dnia) z powodu przewlekłej hipoksemii;• Pacjenci wymagający: terapii antybiotykami, kortykosteroidami systemowymi (doustnymi lub dożylnymi), hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub w czasie skringingu;• Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP pomiędzy pierwszą, a trzecią wizytą (ponowny skringing pacjentów był dozwolony po minimum 6 tygodniach od ustąpienia ww. zaostrzenia POChP);• Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed

GLOW 2 (II A)

- pierwszą wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po 4 tygodniach od ustąpienia ww. infekcji);
- Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc;
 - Pacjenci, którzy przebyli lobektomię płuc lub u których stwierdzono zmniejszenie objętości płuc lub przeprowadzono transplantację płuc;
 - Astma w historii choroby;
 - Przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (w tym nowotwór płuc lub przebyte nowotwory płuc) za wyjątkiem miejscowego raka podstawnokomórkowego skóry;
 - Współwystępowanie niektórych chorób układu krążenia;
 - Niekontrolowana niedo- lub nadczynność tarczycy, hipokaliemia lub stan hiperadrenergiczny;
 - Jaskra z wąskim kątem przesączania;
 - Objawowy przerost gruczołu krokowego lub niedrożność szyi pęcherza moczowego lub umiarkowana do ciężkiego niewydolność nerek lub zatrzymanie moczu;
 - Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej;
 - Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa przyjmujący leki z grupy antagonistów-H1 lub donosowe kortykosteroidy (leczenie w stałych dawkach było dozwolone);
 - Pacjenci z egzemą (atopową), ze znanym wysokim poziomem IgE lub pacjencie z dodatnimi testami skórnymi w ciągu ostatnich 5 lat;
 - Historia zdiagnozowanego niedoboru alfa-1 antytrypsyny;
 - Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej;
 - Cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana typu 2;
 - Stwierdzone w wywiadzie przeciwwskazania lub reakcje/nadwrażliwość w związku z inhalacją antycholinergikami, długo i krótko działających β 2-agonistów lub stosowaniem amin sympatykomimetycznych.
 - Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skriningu pacjentów;
 - Pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w EKG w okresie skriningu lub w okresie wyjściowym, które w opinii badacza mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania;
 - Pacjenci przyjmujący inne zabronione w badaniu leki;
 - Pacjenci, którzy nie mogą skorzystać z elektronicznego dziennika pacjenta;
 - Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do zaleceń lekarza (non-compliance).

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

**Dane zaczerpnięte z rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov

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

Tabela 6.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (GLOW 2) [1]

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)	168 (62,9)
	Kobiety	186 (35,4)	99 (37,1)
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)

Parametr	GLOW 2 (II A)	
	GLY 50 µg	TIO 18 µg
Średnia wartość należnej 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 skринingiem pacjentów do badania.

Tabela 7.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE) [2]

Parametr	SHINE (II A)	
	GLY 50 µg	TIO 18 µg
Liczebność populacji, N	473	480
Średni wiek w latach (SD)	64,3 (9,0)	63,5 (8,7)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	365 (77,2)
	Kobiety	108* (22,8*)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	315 (66,6)
	Azjatycka	137 (29,0)
	Inna	21 (4,4)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)	6,5 (5,8)	6,1 (5,5)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	284 (60,0)
	Aktualni palacze	189 (40,0)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	298 (63,0)
	Ciężki	173 (36,6)
Pacjenci stosujący sterydy wziewne w momencie włączenia do badania, (%)	274 (57,9)	282 (58,8)
Zaostrzenia POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	346 (73,2)
	1	91 (19,2)
	≥ 2	36 (7,6)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)	55,1 (13,4)	55,1 (13,5)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)	20,0 (17,6)	20,6 (17,5)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)	48,2 (10,9)	49,2 (10,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Zaostrzenie POChP występujące w ciągu roku przed skринingiem pacjentów do badania

FEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second*)

FVC - natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity*)

5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy (na podstawie publikacji *Kerwin 2012* i *Bateman 2013*).

Tabela 8.
Charakterystyka interwencji (GLOW 2, SHINE) [1, 2]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
GLOW 2 (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora Breezhaler® (rano między 8:00-11:00)	52 tyg.*
	TIO	18 µg /dobę	Doustnie za pomocą inhalatora Handihaler® (rano między 8:00-11:00)	
SHINE (II A)	GLY	50 µg/dobę	Doustnie za pomocą inhalatora Breezhaler® (rano)	26 tyg.*
	TIO	18 µg /dobę	Doustnie za pomocą inhalatora Handihaler® (rano)	

*oraz 30 dni okresu *follow-up* po ostatniej wizycie

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 *SHINE* niedozwolona była zmiana dawki leku lub schematu dawkowania, z wyjątkiem przypadków, u których czasowo wstrzymano stosowanie leku z powodu działań niepożądanych (w tym zaostrzeń POChP). Do innych dozwolonych oraz najczęściej stosowanych podczas badania preparatów należą: wziewne sterydy, kwas acetylosalicylowy, paracetamol, amlodypina, omeprazol oraz simwastatyna.

Podczas badania *GLOW 2* dozwolone było zastosowanie kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H1 u pacjentów ustabilizowanych, przyjmujących stałe dawki w/w leków przed włączeniem do badania. Dozwolone było zastosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu/albuterolu.

5.4. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (*GLOW 2, SHINE*).

Do udziału w analizowanych próbach klinicznych zakwalifikowano pacjentów powyżej 40 roku życia z rozpoznaniem POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych (*GLOW 2*, *SHINE*) są zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

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

Okres leczenia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *GLOW 2* wynosił 52 tygodnie natomiast w badaniu *SHINE* 26 tygodni.

Należy podkreślić, iż w obu badaniach klinicznych wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oceniano z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji:

- Po pierwszym dniu leczenia (*GLOW 2*, *SHINE*);
- Po 12 tygodniach terapii (*GLOW 2*, *SHINE*);
- Po 26 tygodniach leczenia (*GLOW 2*, *SHINE*);
- Po 52 tygodniach terapii (*GLOW 2*).

W obu ocenianych próbach klinicznych głównym punktem końcowym oceniającym efektywność kliniczną porównywanych interwencji była wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku (*trough*).

5.5. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej wyniki (*GLOW 2*, *SHINE*) nie zostały przedstawione na populację ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (*GLOW 2* - GLY: 529 pts vs TIO: 268 pts; *SHINE* - GLY: 475 pts vs TIO: 483 pts). Większość parametrów ocenianych w skuteczności klinicznej to parametry typu ciągłego (tj. średnie końcowe), wyrażone w obu włączonych publikacjach [1, 2] jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

W związku z faktem, iż w publikacji *Bateman 2013* [2] do włączonego badania *SHINE* pojawiło się sporo dodatkowych danych (głównie w zakresie oceny skuteczności), autorzy raportu przeprowadzili dodatkowe obliczenia statystyczne.

[REDACTED]

Natomiast w publikacji *Bateman 2013* [2] sposób przedstawionych danych wyjściowych jest nieco odmienny. Mianowicie, w publikacji *Bateman 2013* nie mamy danych dla poszukiwanego porównania GLY vs TIO, ale dla innych porównań np. GLY vs PL oraz TIO vs PL oraz m.in. osobno dla PL. Z tych danych można dojść do danych, które poszukujemy, czyli dla porównania GLY vs TIO, korzystając ze specjalnie stworzonego kalkulatora² przeliczającego dane przedstawione w badaniu na dane poszukiwane. Autorzy korzystając z w/w kalkulatora uwzględnili, zatem w analizie skuteczności dodatkowe dane pochodzące z publikacji *Bateman 2013*.

² Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (plik AK_obliczenia.xlsm).

Poniżej lista punktów końcowych, dla których wykonane zostaną dodatkowe obliczenia z zakresu oceny skuteczności klinicznej (w porównaniu do raportu, który opierał się na danych nieopublikowanych w zakresie badania *SHINE*), z zaznaczeniem czy jest możliwość przeprowadzenia metaanalizy z badaniem *GLOW 2*, czy obliczenia będą dotyczyć tylko jednego badania *SHINE*:

1. Wartość FEV_1 mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”):
 - a. *Trough* FEV_1 po 24 h (metaanaliza);
 - b. *Trough* FEV_1 po 12 tyg. (metaanaliza);
2. Maksymalna wartość FEV_1 (*peak* FEV_1):
 - c. *Peak* FEV_1 po 24 h (metaanaliza);
 - d. *Peak* FEV_1 po 26 tyg. (metaanaliza)
3. Pole pod krzywą AUC (FEV_1):
 - e. Pierwszy dzień leczenia: $AUC_{(0-4\ h)}FEV_1$ (metaanaliza); $AUC_{(0-12\ h)}FEV_1$ (metaanaliza);
 - f. 26 tydzień leczenia : $AUC_{(0-4\ h)}FEV_1$ (metaanaliza); $AUC_{(0-12\ h)}FEV_1$ (pojedyncze badanie); $AUC_{(0-24\ h)}FEV_1$ (pojedyncze badanie), $AUC_{(12-24\ h)}$ (pojedyncze badanie);
4. FEV_1 2h *post dose* (26 tydzień) - pojedyncze badanie *SHINE*;
5. Ocena aspektów choroby według pacjenta (na podstawie pojedynczego badania *SHINE*):
 - odsetek dni bez leku ratunkowego;
 - odsetek nocy bez przebudzeń;
 - odsetek dni bez objawów dziennych choroby;
 - odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności;
6. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali po 26 tyg. minimalną klinicznie istotną różnicę w ocenie wskaźnika TDI:
 - poprawa TDI łagodna (zmiana o ≥ 1 punkt);
 - poprawa TDI umiarkowana (zmiana o ≥ 2 punkt);
 - poprawa TDI duża (zmiana o ≥ 3 punkt).
7. Odsetek pacjentów uzyskali po 26 tyg. minimalną klinicznie istotną różnicę w ocenie jakości życia według SGRQ:
 - poprawa SGRQ (≥ 4 punkty);
 - poprawa SGRQ (≥ 8 punktów).

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych finalnie punktów końcowych w badaniu *GLOW 2*

oraz SHINE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (GLOW 2, SHINE)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)	Wartość FEV ₁ była mierzona przy niskim stężeniu leku w organizmie (w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 15 minut oraz 23 godziny 45 minut) po przyjęciu dawki leku. Punkt końcowy oceniano po pierwszym dniu, 12, 26 i 52- tygodniu leczenia.	GLY 50 µg vs TIO 18 µg	WMD [^] (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Maksymalna wartość FEV₁ (peak FEV₁)	Maksymalną wartość FEV ₁ (peak FEV ₁), czyli maksymalny efekt leku oceniano po pierwszym dniu, 12, 26 i 52 tygodniu leczenia.		WMD [^] (95%CI), znamiennosc statystyczna (p)
FEV₁ 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku	Wartość FEV ₁ mierzono 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku.		MD [^] (95%CI), znamiennosc statystyczna (p)
Pole pod krzywą AUC (FEV₁)	Pole pod krzywą AUC (FEV ₁) mierzono w pierwszym dniu, 12, 26 i 52 tyg. leczenia w maksymalnie czterech, w zależności od okresu obserwacji przedziałach czasowych (0-4h, 0-12h, 0-24h, 12-24h). Pole powierzchni pod krzywą zależności FEV ₁ : czas, wyrażone w litrach, oblicza się jako ilorz pola powierzchni pod krzywą (iloczyn kolejnych wartości FEV ₁ [w litrach] i czasu [w minutach]) i rzeczywistego czasu obserwacji chorego (w minutach) podczas badania spirometrycznego.		WMD [^] (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych	Autorzy badania SHINE poddali ocenie wartość FEV ₁ po 2h po podaniu leku dla 26-tygodniowego okresu obserwacji.		MD [^] (95%CI)
Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (Transition Dyspnoea Index)	W badaniach (GLOW 2 i SHINE) oceniono różnicę w średniej liczbie punktów wg wskaźnika TDI oceniającego stopień nasilenia duszności. Stopień nasilenia duszności oceniano po 12, 26 i 52 tygodniu leczenia. Istotną klinicznie redukcję nasilenia duszności zdefiniowano, jako wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt (GLOW 2).		WMD [^] (95%CI) MD [^] (95%CI) znamiennosc statystyczna (p)
	W badaniu SHINE oceniono liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali po 26 tyg. minimalną klinicznie istotną różnicę w ocenie wskaźnika TDI: <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna (mild) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 1 lub więcej punktów (TDI ≥ 1 pkt.); • Umiarkowana (moderate) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 2 lub więcej punktów (TDI ≥ 2 pkt.); • Duża (major) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 3 lub więcej punktów (TDI ≥ 3 pkt.). 		OR (95% CI)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Jakość życia wg SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)	Różnica w średniej liczbie punktów według kwestionariusza SGRQ. Stopień nasilenia duszności oceniano po 12, 26 i 52 tygodniu leczenia. Klinicznie istotna różnica w zakresie jakości życia pacjentów wg SGRQ pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów wynosi ≥ 4 punkty (Jones 2005).		WMD [^] (95%CI) MD [^] (95%CI), znamiennosc statystyczna (p)
	W badaniu SHINE oceniono liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali po 26 tyg. minimalną klinicznie istotną różnicę w ocenie jakości życia według SGRQ: <ul style="list-style-type: none"> Poprawa SGRQ zdefiniowana jako co najmniej 4 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej (SGRQ ≥ 4 pkt.); Poprawa SGRQ zdefiniowana jako co najmniej 8 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej (SGRQ ≥ 8 pkt.); 		OR (95% CI)
Zaostrzenia POChP	Ocena ryzyka wystąpienia zaostrzeń w przebiegu POChP podczas 52-tyg. okresu leczenia		opisowo*
Zastosowane leczenie doraźnego	Autorzy badania GLOW 2 analizowali zapotrzebowanie na leki doraźne (rescue medication) wśród pacjentów stosujących GLY jak również tiotropium podczas 52-tygodniowego okresu leczenia. W badaniu SHINE analizowano średnią końcową różnicę w liczbie dni, podczas których konieczne było zastosowanie leczenia doraźnego.		opisowo
Ocena aspektów choroby według pacjenta	W badaniu SHINE analizowano: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek dni bez użycia leku doraźnego (%); Odsetek nocy bez przebudzeń (%); Odsetek dni bez objawów dziennych choroby (%); Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności (%). 		MD [^] (95% CI), p
Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)	Compliance zdefiniowano jako % przyjętych dawek leku podczas całego okresu leczenia.		MD (95% CI)

*Jedynie w przypadku porównania GLY vs PL oraz TIO vs PL wyniki przedstawiano jako HR (95% CI)
[^]Różnica średnich końcowych dla porównania GLY vs TIO wyrażona za pomocą LSM (least squares mean), czyli średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów

5.5.1. Wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough“)

Szczegółowe informacje dotyczące wartości *trough* FEV₁ mierzonej w różnych okresach czasowych (GLOW 2, SHINE) zamieszczono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). W celu uzupełnienia brakujących danych (badanie SHINE) autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

Tabela 10.
Różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji
(GLOW 2, SHINE) [1, 2]

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych** FEV ₁ „trough” [L] (SE), p
Trough FEV₁ po 24h	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	500	0,008 (0,0110) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	245	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	473*	-0,01 (0,008)# p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	480*	
Trough FEV₁ po 12 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	513	0,014 (0,0165) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	253	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	473*	-0,01 (0,013)# p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	480*	
Trough FEV₁ po 26 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	451	0,050 (0,0185) [^] p < 0,01
		TIO 18 µg	233	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	473*	-0,01 (0,014)# p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	480*	
Trough FEV₁ po 52 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	416	0,019 (0,0190) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	210	

** Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

[^]Dane zaczerpnięte z publikacji do włączonego badania GLOW 2: Kerwin 2012 [1]

^{^^} Nieistotny statystycznie

* Pacjenci uwzględnieni w populacji FAS (*full analysis set*) tj. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

#Obliczono na podstawie danych wyjściowych zawartych w publikacji Bateman 2013 (obliczenia oraz dane wyjściowe załączone w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel: plik AK_obliczenia.xlsm)

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

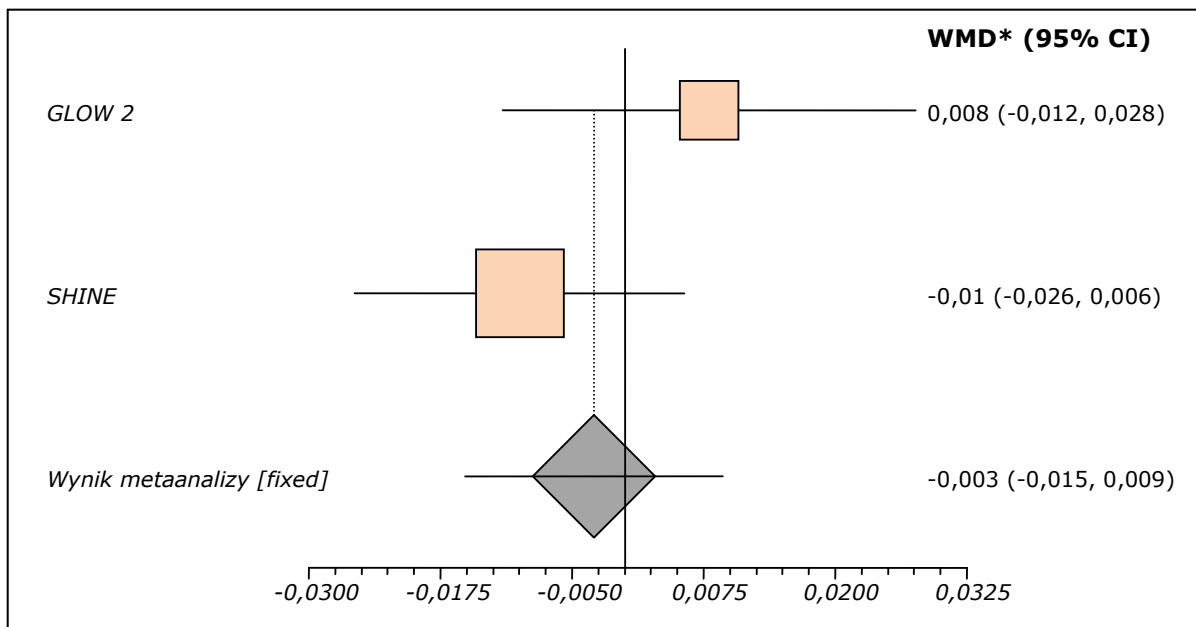
W przypadku badania GLOW 2 uzyskana pomiędzy ocenianymi opcjami interwencyjnymi (GLY vs TIO) różnica w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przy najniższym stężeniu leku dla 26-tygodniowego okresu leczenia jest istotna statystycznie (p < 0,01). Ponadto, w 26-tygodniu leczenia wśród 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).

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi zastosowanymi w badaniu SHINE uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie.

5.5.1.1. Trough FEV₁ po 24h

Wynik metaanalizy 2 badań (GLOW 2 i SHINE) dla punktu końcowego wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”) po 24h przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („trough”) po 24h (GLOW 2, SHINE)



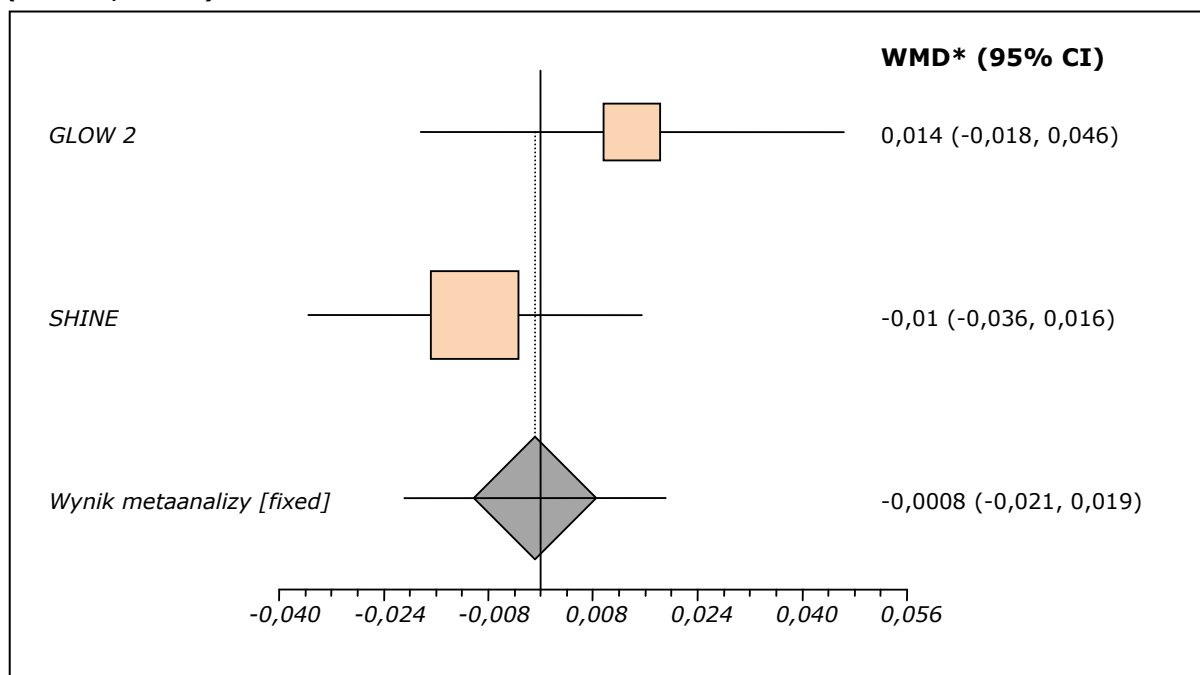
* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych *trough* FEV₁ po 24h (po pierwszym dniu leczenia) wynosi -0,003 (95% CI: -0,015; 0,009) i jest nieistotna statystycznie ($p = 0,6338$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Cochran Q = 1,98 (df = 1), $p = 0,1599$.

5.5.1.1. Trough FEV₁ po 12 tyg.

Wynik metaanalizy 2 badań (GLOW 2 i SHINE) dla punktu końcowego wartość FEV₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”) po 12 tyg. leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („trough”) po 12 tyg. leczenia (GLOW 2, SHINE)



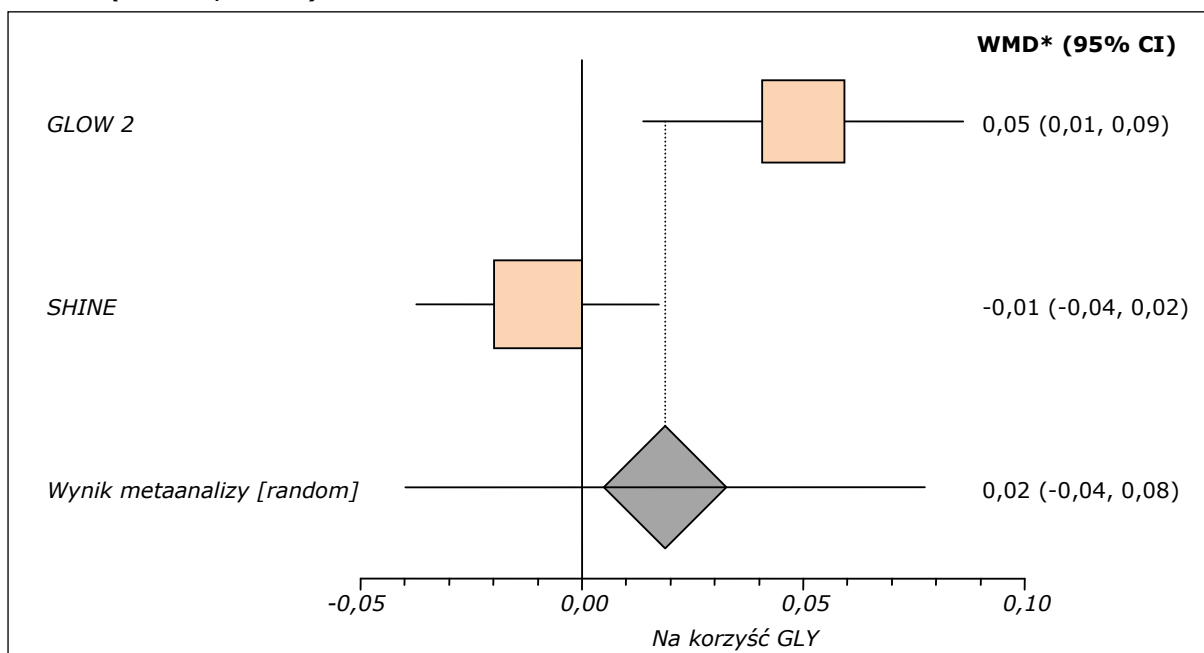
* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych *trough* FEV₁ po 12 tyg. leczenia wynosi -0,0008 (95% CI: -0,021; 0,019) i jest nieistotna statystycznie ($p = 0,9369$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Cochran $Q = 1,31$ ($df = 1$), $p = 0,2532$.

5.5.1.2. *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 3.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („trough”) po 26 tygodniach leczenia (GLOW 2, SHINE)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych *trough* FEV₁ po 26 tygodniach leczenia wynosi 0,02 (95% CI: -0,04; 0,08) i jest nieistotna statystycznie ($p = 0,5309$). Wynik testu Cohran Q = 6,688342 (df = 1), $p = 0,0097$. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

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

5.5.2. Maksymalna wartość FEV₁ (*peak* FEV₁)

W badaniach *SHINE* oraz *GLOW 2* analizowano maksymalną wartość parametru FEV₁(*peak*) po 1 dniu, 12, 26, oraz 52-gim tygodniu leczenia. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). W celu uzupełnienia brakujących danych (badanie *SHINE*) autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

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

Tabela 11.
Różnica średnich końcowych wartości *peak* FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji (GLOW 2, SHINE) [1, 2]

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych** FEV ₁ „ <i>peak</i> ” [L] (SE), p
Peak FEV₁ po 24h	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	500	0,047 (0,0126) [^] p < 0,001
		TIO 18 µg	245	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	473*	0,05 (0,007) [#] p = IS
		TIO 18 µg	480*	
Peak FEV₁ po 12 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	513	0,033 (0,0173) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	253	
Peak FEV₁ po 26 tyg	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	451	0,057 (0,0189) [^] p < 0,01
		TIO 18 µg	233	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	473*	0,00 (0,011) [#] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	480*	
Peak FEV₁ po 52 tyg.	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	416	0,014 (0,02) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	210	

** Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

[^]Dane zaczerpnięte z publikacji do włączonego badania GLOW 2: Kerwin 2012 [1]

^{^^} Nieistotny statystycznie

* Pacjenci uwzględnieni w populacji FAS (*full analysis set*) tj. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

[#]Obliczono na podstawie danych wyjściowych zawartych w publikacji Bateman 2013 (obliczenia oraz dane wyjściowe załączone w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel: plik AK_obliczenia.xlsm)

IS – przedział ufności nie zawiera 0, wskazując na istotność statystyczną otrzymanego wyniku (dane w kalkulatorze oraz na wykresie poniżej)

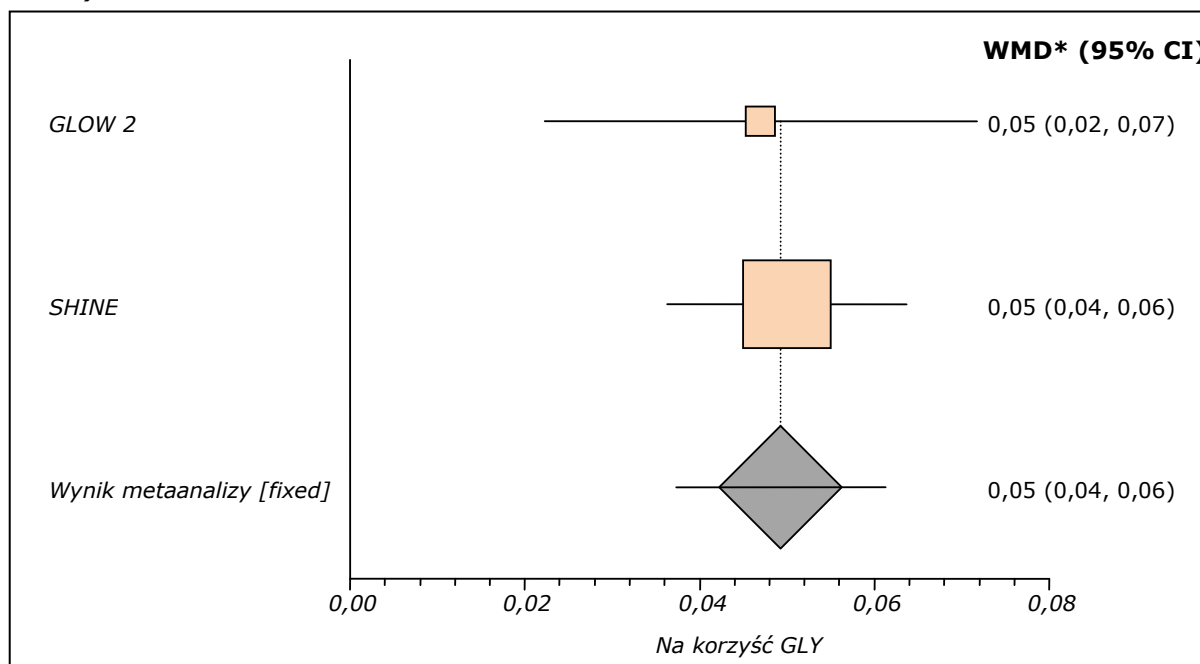
Wyniki z badania GLOW 2 wskazują, że maksymalna wartość FEV₁ po zastosowaniu GLY była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych TIO w pierwszym dniu terapii (p < 0,001), jak również w 26-tygodniu leczenia (p < 0,01). Natomiast wyniki z badania SHINE wskazują, że maksymalna wartość FEV₁ po zastosowaniu GLY była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych TIO jedynie w pierwszym dniu terapii.

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

5.5.2.1. Peak FEV₁ po 24h

Wynik metaanalizy 2 badań (GLOW 2 i SHINE) dla maksymalnej wartości FEV₁ („*peak*”) po 24h przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („peak”) po 24h (GLOW 2, SHINE)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnich najmniejszych kwadratów

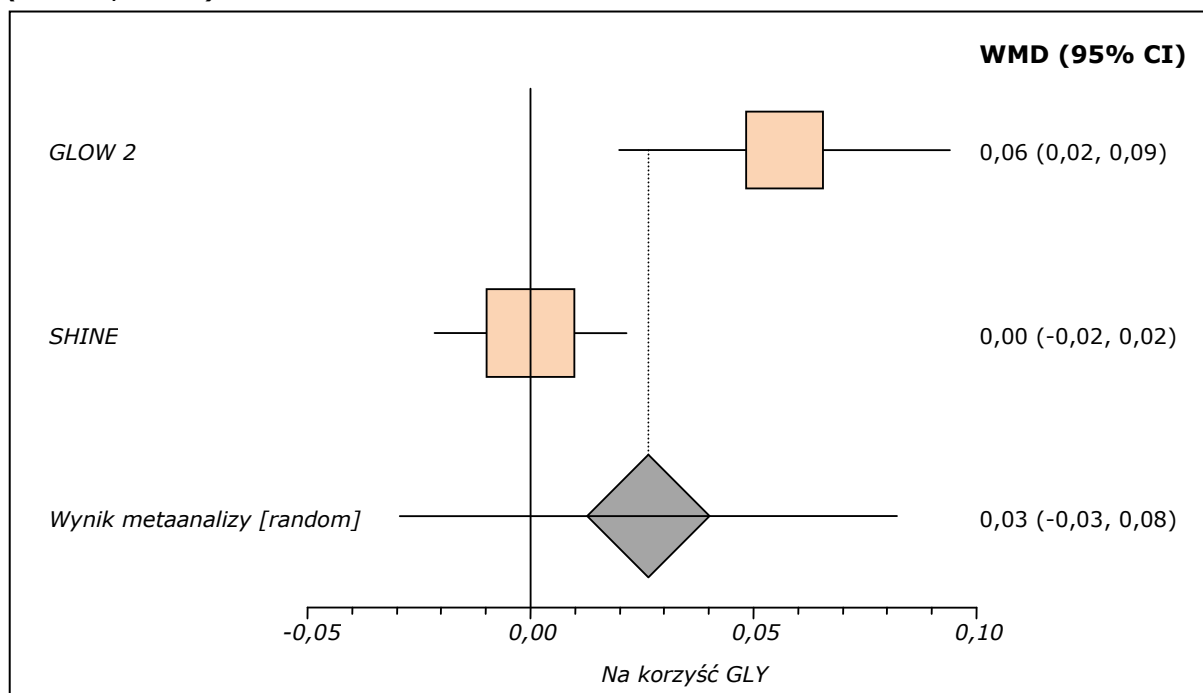
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla *peak* FEV₁ po 24h wynosi 0,05 (95% CI: 0,04; 0,06) i jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. A zatem maksymalna wartość FEV₁ po zastosowaniu GLY była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą pacjentów leczonych TIO w pierwszym dniu terapii.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Cochran Q = 0,04 (df = 1) p = 0,8351.

5.5.2.1. Peak FEV₁ po 26 tyg.

Wynik metaanalizy 2 badań (GLOW 2 i SHINE) dla maksymalnej wartości FEV₁ („peak”) po 26 tygodniach leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ („peak”) po 26 tyg. leczenia (GLOW 2, SHINE)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla *peak* FEV₁ po 26 tyg. leczenia wynosi 0,03 (95% CI: -0,03; 0,08) i jest nieistotna statystycznie ($p = 0,3525$). Wynik testu Cochran $Q = 6,79$ ($df = 1$), $p = 0,0091$. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

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

5.5.3. 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. Należy podkreślić, iż uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Różnica średnich końcowych wartości FEV₁ 5 oraz 15 minut po podaniu pierwszej dawki leku (GLOW 2) [1]

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	

* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

[^]Dane zaczerpnięte z publikacji do włączonego badania GLOW 2: Kerwin 2012 [1]

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano szybszy w porównaniu z grupą stosującą 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).

5.5.4. Pole pod krzywą AUC (FEV₁)

W próbach klinicznych, SHINE oraz 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. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). W celu uzupełnienia brakujących danych (badanie SHINE) autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

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

Tabela 13.
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, SHINE) [1, 2]

Parametr	Badanie	Interwencja	Różnica średnich końcowych* & [L] (SE)
AUC_(0-4 h) FEV₁	Pierwszy dzień leczenia		
	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	0,056 (0,0095) [^] p < 0,001
		TIO 18 µg	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	0,05 (0,007) [#] p = IS
TIO 18 µg			
AUC_(0-12 h) FEV₁	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	0,032 (0,0189) [^] p = ns ^{^^}
		TIO 18 µg	
	SHINE	GLY 50 µg	0,05 (0,016) [#]

Parametr	Badanie	Interwencja	Różnica średnich końcowych* & [L] (SE)
	(II A)	TIO 18 µg	p= IS
12 tydzień leczenia			
AUC_(0-4 h) FEV₁	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	0,03 (0,0165) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
GLY 50 µg		0,034 (0,0295) ^ p = ns^^	
TIO 18 µg			
AUC_(0-12 h) FEV₁		GLY 50 µg	0,027 (0,0278) ^ p = ns^^
AUC_(0-24 h) FEV₁		TIO 18 µg	
AUC_(12-24 h) FEV₁		GLY 50 µg	0,023 (0,0283) ^ p = ns^^
TIO 18 µg			
26 tydzień leczenia			
AUC_(0-4 h) FEV₁	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	0,05 (0,0179) ^ p < 0,01
		TIO 18 µg	
	SHINE (II A)	GLY 50 µg	0,00 (0,014)# p = ns^^
		TIO 18 µg	
AUC_(0-12 h) FEV₁	SHINE (II A)	GLY 50 µg	0,00 (0,031)# p = ns^^
		TIO 18 µg	
AUC_(0-24 h) FEV₁		GLY 50 µg	-0,010 (0,027)# p = ns^^
		TIO 18 µg	
AUC_(12-24 h) FEV₁		GLY 50 µg	-0,010 (0,021)# p = ns^^
		TIO 18 µg	
52 tydzień leczenia			
AUC_(0-4 h) FEV₁	GLOW 2 (II A)	GLY 50 µg	0,015 (0,0194) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	
GLY 50 µg		0,068 (0,0328) ^ p < 0,05	
TIO 18 µg			
AUC_(0-12 h) FEV₁		GLY 50 µg	0,066 (0,0322) ^ p < 0,05
AUC_(0-24 h) FEV₁		TIO 18 µg	
AUC_(12-24 h) FEV₁		GLY 50 µg	0,062 (0,0341) ^ p = ns^^
		TIO 18 µg	

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

& Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

^Dane zaczerpnięte z publikacji do włączonego badania *GLOW 2: Kerwin 2012* [1]

^^Nieistotny statystycznie

#Obliczone na podstawie danych wyjściowych zawartych w publikacji *Bateman 2013* (obliczenia oraz dane wyjściowe załączone w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*: plik *AK_obliczenia.xlsx*)

IS – przedział ufności nie zawiera 0, wskazując na istotność statystyczną otrzymanego wyniku (dane w kalkulatorze oraz na wykresie poniżej)

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po jednym dniu leczenia (*GLOW 2*, *SHINE*). Wielkość pola pod krzywą

$AUC_{(0-12\text{ h})}$ w pierwszym dniu leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna w przypadku wyników z badania *GLOW 2* oraz istotnie większa w przypadku wyników z badania *SHINE*.

Na podstawie wyników pojedynczego badania *GLOW 2*, po 12 tygodniach leczenia pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów GLY vs TIO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności FEV_1 w zależności od czasu ($FEV_1 AUC_{(0-4\text{ h})}$, $FEV_1 AUC_{(0-12\text{ h})}$, $FEV_1 AUC_{(0-24\text{ h})}$, $FEV_1 AUC_{(12-24\text{ h})}$). Uzyskana przez autorów badania *GLOW 2* różnica jest nieistotna statystycznie.

Dane z pojedynczego badania *SHINE* wskazują, że wielkość pola pod krzywą $FEV_1 AUC_{(0-12\text{ h})}$, $FEV_1 AUC_{(0-24\text{ h})}$ oraz $FEV_1 AUC_{(12-24\text{ h})}$ po 52-tygodniach leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna (nie wykazano znamienności statystycznej).

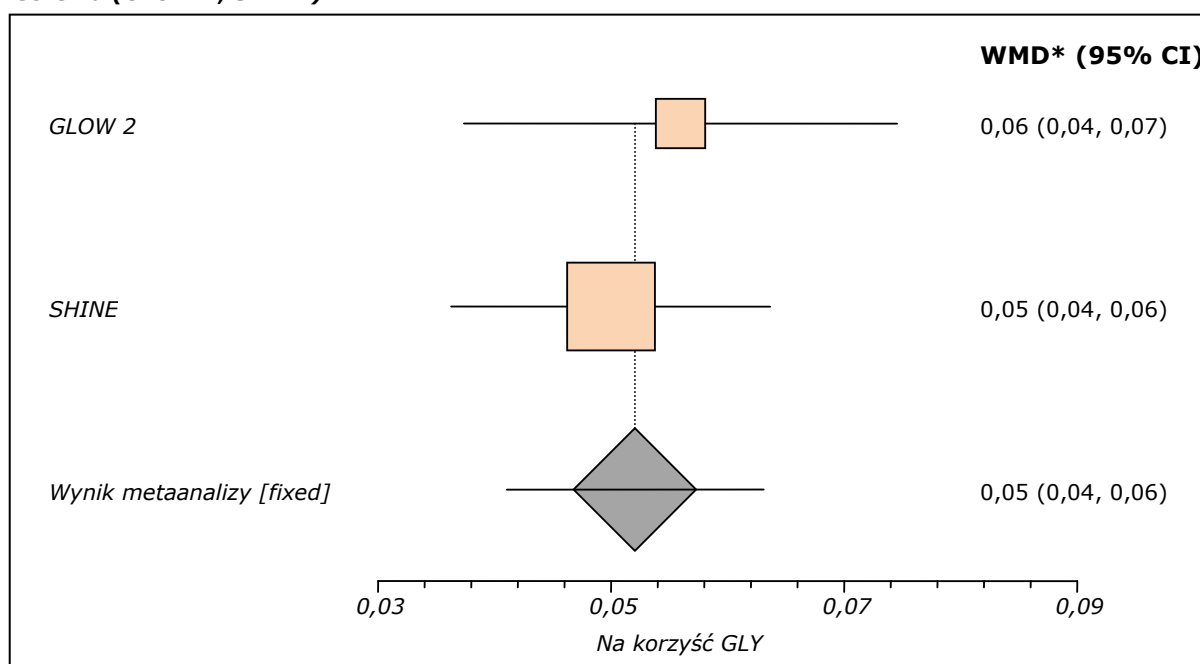
Natomiast, wyniki dla 52-tyg. leczenia pochodzące z 1 badania *GLOW 2* wskazują, że leczenie GLY związane jest z istotnie wyższym w porównaniu z TIO polem pod krzywą: $FEV_1 AUC_{(0-12\text{ h})}$ oraz $FEV_1 AUC_{(0-24\text{ h})}$. Uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice są znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Wielkość pola pod krzywą $FEV_1 AUC_{(0-4\text{ h})}$, $FEV_1 AUC_{(12-24\text{ h})}$ po 52-tygodniach leczenia w przypadku obu ocenianych grup pacjentów jest porównywalna.

Statystyczną agregację danych dla punktów końcowych występujących w obu włączonych badaniach przedstawiono na poniższych wykresach.

5.5.4.1. $FEV_1 AUC_{(0-4\text{ h})}$ po pierwszym dniu leczenia

Wynik metaanalizy 2 badań (*GLOW 2* i *SHINE*) dla punktu końcowego $FEV_1 AUC_{(0-4\text{ h})}$ po pierwszym dniu leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6.
Metaanaliza różnic średnich końcowych dla punktu końcowego $FEV_1 AUC_{(0-4\text{ h})}$ po pierwszym dniu leczenia (*GLOW 2*, *SHINE*)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

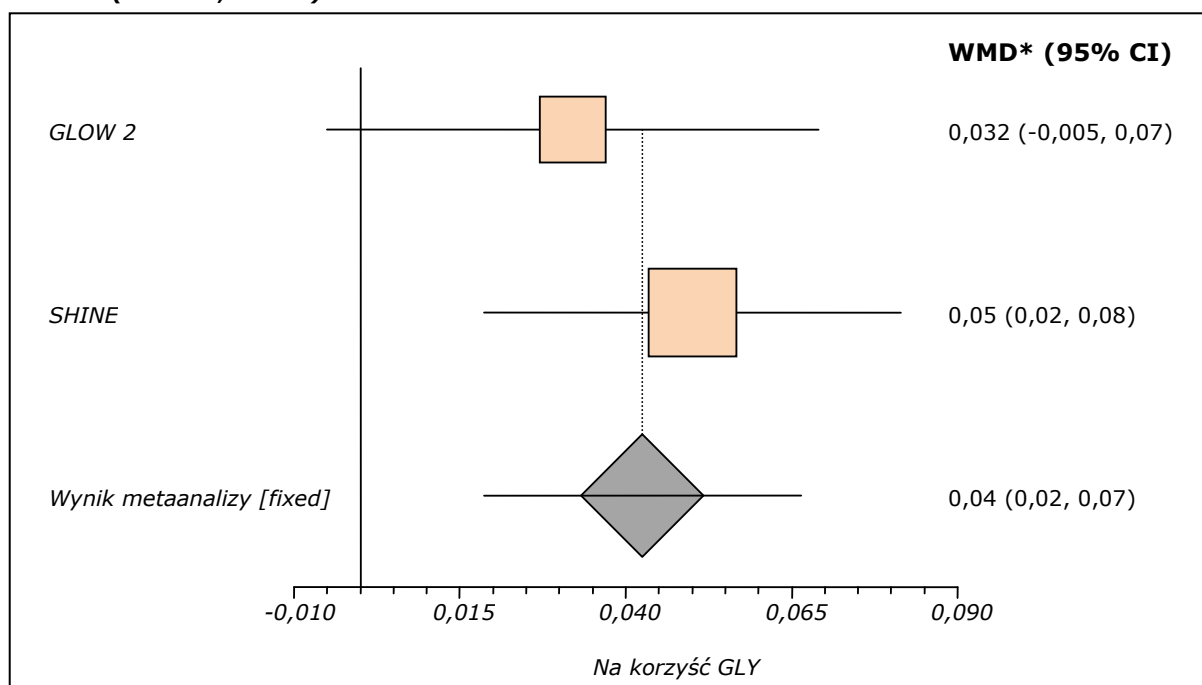
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-4 h) określona po jednym dniu leczenia wynosi 0,05 (95% CI: 0,04; 0,06). A zatem, wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-4 h) FEV₁ po jednym dniu leczenia ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Cochran Q = 0,26 (df = 1) $p = 0,6111$.

5.5.4.1. FEV₁ AUC_(0-12 h) po pierwszym dniu leczenia

Wynik metaanalizy 2 badań (*GLOW 2* i *SHINE*) dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-12 h) po jednym dniu leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-12 h) po pierwszym dniu leczenia (*GLOW 2*, *SHINE*)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

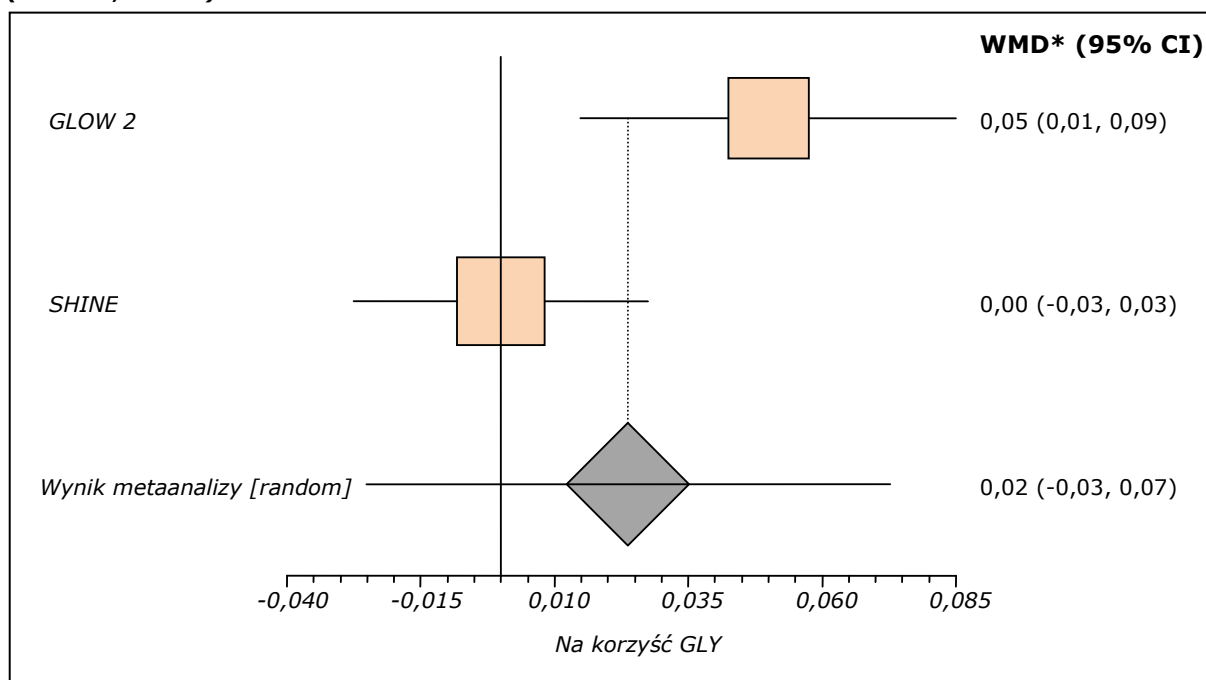
Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych wartości AUC_(0-12h) dla FEV₁ po pierwszym dniu leczenia wynosi 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07). A zatem, wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano istotnie statystycznie większe niż w grupie TIO pole pod krzywą AUC_(0-12 h) FEV₁ po jednym dniu leczenia ($p = 0,0005$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Cochran Q = 0,53 (df = 1) $p = 0,4673$.

5.5.4.1. FEV₁ AUC_(0-4 h) po 26 tyg.

Wynik metaanalizy 2 badań (*GLOW 2* i *SHINE*) dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-4 h) po jednym dniu leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego FEV₁ AUC_(0-4 h) po 26 tyg. leczenia (GLOW 2, SHINE)



* Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia najmniejszych kwadratów

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych wartości AUC_(0-4 h) dla FEV₁ po 26 tyg. leczenia wynosi 0,02 (95% CI: -0,03; 0,07) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,3414$). Wynik testu: Cochran Q = 4,84 (df = 1) $p = 0,0278$. Stwierdzono heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

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

5.5.5. Wartość FEV₁ w różnych punktach czasowych

Autorzy badania SHINE poddali ocenie wartość FEV₁ po 2h po podaniu leku dla 26-tygodniowego okresu obserwacji. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). W celu uzupełnienia brakujących danych (autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*)).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Różnica średnich końcowych wartości parametru FEV₁ po 2h po podaniu leku - okres obserwacji równy 26 tygodni (SHINE) [2]

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Różnica średnich końcowych# [L] (SE), 95% CI, p
SHINE (IIA)	FEV ₁ po 2h	GLY 50 µg	26 tyg.	0,01 (0,034)* 95% CI = -0,06; 0,08 p = ns^^
		TIO 18 µg		

Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
 *Obliczono na podstawie danych wyjściowych zawartych w publikacji *Bateman 2013* (obliczenia oraz dane wyjściowe załączone w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*: plik *AK_obliczenia.xlsx*)
 ^^ Nieistotny statystycznie

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż dla 26-tyg. okresu leczenia zaobserwowano porównywalne wartości FEV₁ po 2h po podaniu leku w obu grupach (GLY vs TIO). Obliczona różnica średnich końcowych wynosi 0,01 (95%CI: -0,06; 0,08) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.5.6. Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI

Autorzy próby klinicznej *GLOW 2* oraz *SHINE* analizowali wartość wskaźnika TDI (ang. *TDI focal score*) po 12, 26 i 52 tygodniach leczenia. Należy podkreślić, iż uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

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

Tabela 15.
Ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI po 12, 26 i 52 tyg. leczenia (*GLOW 2* [1], *SHINE* [3])

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych** (SE)	Poziom istotności statystycznej, p
TDI po 12 tyg.	<i>GLOW 2 (II A)</i>	GLY 50 µg	525 [^]	0,34 (0,257)	ns*
		TIO 18 µg	267 [^]		
TDI po 26 tyg.	<i>GLOW 2 (II A)</i>	GLY 50 µg	525 [^]	-0,13 (0,253)	ns*
		TIO 18 µg	267 [^]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TDI po 52 tyg.	<i>GLOW 2 (II A)</i>	GLY 50 µg	525 [^]	-0,08 (0,269)	ns*
		TIO 18 µg	267 [^]		
		TIO 18 µg	530*		

** Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

* Nieistotny statystycznie

[^] Liczba pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.5.6.1. Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI po 26 tyg.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

5.5.6.1. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika TDI

W badaniu *SHINE* [2] przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wskaźnika TDI. Minimalna klinicznie istotna różnica według wskaźnika oceniającego nasilenie duszności TDI została zdefiniowana w 3 podgrupach:

- Łagodna (*mild*) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 1 lub więcej punktów (TDI \geq 1 pkt.);
- Umiarkowana (*moderate*) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 2 lub więcej punktów (TDI \geq 2 pkt.);

- Duża (*major*) klinicznie istotna poprawa TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 3 lub więcej punktów (TDI \geq 3 pkt.);

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

Tabela 16.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stopnia duszności według wskaźnika TDI (łagodnej, umiarkowanej oraz dużej) po 26 tyg. leczenia, GLY vs TIO (SHINE) [2]

Badanie	Poprawa wg TDI	Interwencja	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	TDI \geq 1 pkt.	GLY 50 μg	26 tyg.	473	301*(63,7)	1,21 (0,92; 1,58)
		TIO 18 μg		480	284* (59,2)	
	TDI \geq 2 pkt.	GLY 50 μg		473	281* (59,4)	1,24 (0,95; 1,61)
		TIO 18 μg		480	260* (54,2)	
	TDI \geq 3 pkt.	GLY 50 μg		473	254* (53,8)	1,22 (0,94; 1,59)
		TIO 18 μg		480	234* (48,8)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

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

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI (łagodną, umiarkowaną oraz dużą) jest zbliżony w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie i wynoszą: 1,21 (95% CI: 0,92; 1,58) dla poprawy TDI o \geq 1 pkt.; 1,24 (95% CI: 0,95; 1,61) dla poprawy TDI o \geq 2 pkt. oraz 1,22 (95% CI: 0,94; 1,59) dla poprawy TDI o \geq 3 pkt.

5.5.7. 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 \geq 4 punkty (*Jones 2005*).

Niniejszy punkt końcowy oceniono również wśród pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej *SHINE*. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat w/w punktu końcowego.

Tabela 17.
Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12, 26 i 52 tyg. leczenia (GLOW 2 [1], SHINE [3])

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 [^]		

** Wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) = średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

* Nieistotny statystycznie

[^] Populacja ITT

^{^^} Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.5.7.1. Jakość życia wg SGRQ po 26 tyg.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.5.7.2. Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ

W badaniu *SHINE* [2] przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia według skali SGRQ. Minimalna klinicznie istotna różnica według skali jakości życia SGRQ została zdefiniowana w 2 grupach:

- Poprawa
SGRQ zdefiniowana jako co najmniej 4 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej (SGRQ \geq 4 pkt.);
- Poprawa
SGRQ zdefiniowana jako co najmniej 8 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej (SGRQ \geq 8 pkt.);

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

Tabela 18.
Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia według skali SGRQ (SGRQ ≥ 4 pkt., SGRQ ≥ 8 pkt.) po 26 tyg. leczenia, GLY vs TIO (SHINE) [2]

Badanie	Poprawa wg TDI	I	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	SGRQ ≥ 4 pkt.	GLY 50 µg	26 tyg.	473	286*(60,5)	1,19 (0,91; 1,55)
		TIO 18 µg		480	270* (56,4)	
	SGRQ ≥ 8 pkt.	GLY 50 µg		473	198* (41,9)	1,07 (0,82; 1,40)
		TIO 18 µg		480	193* (40,2)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; I - interwencja

^^ Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę jakości życia według SGRQ jest zbliżony w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie i wynoszą: 1,19 (95% CI: 0,91; 1,55) dla poprawy SGRQ o ≥ 4 pkt. oraz 1,07 (95% CI: 0,82; 1,40) dla poprawy SGRQ o ≥ 8 pkt.

5.5.8. 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 19.
Zaostrzenia POChP (GLOW 2) [1]

GLOW 2 (II A)	
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 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>

5.5.9. 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 20.
Zastosowanie leczenia doraźnego (GLOW 2 [1], SHINE [3])

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

5.5.10. Ocena aspektów choroby według pacjenta

Jedynie w próbie klinicznej SHINE dokonano oceny aspektów choroby takich jak:

- odsetek dni bez leku ratunkowego;
- odsetek nocy bez przebudzeń;
- odsetek dni bez objawów dziennych choroby;
- odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności.

Parametry były rejestrowane przez pacjentów w prowadzonych przez nich elektronicznych dzienniczkach. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich końcowych są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 21.
Punkty końcowe związane z oceną aspektów choroby według pacjenta po 26 tyg. leczenia (SHINE)
 [2]

Badanie	Parametr	Interwencja	Różnica średnich końcowych* [L] (SE), 95% CI, p
SHINE (IIA)	Odsetek dni bez leku ratunkowego	GLY 50 µg	1,23 (1,953) 95% CI: -2,60; 5,06 p = ns^^
		TIO 18 µg	
	Odsetek nocy bez przebudzeń	GLY 50 µg	-1,36 (1,69) 95% CI: -4,67; 1,95 p = ns^^
		TIO 18 µg	
	Odsetek dni bez objawów dziennych choroby	GLY 50 µg	0,86 (1,03) 95% CI: -1,16; 2,88 p = ns^^
		TIO 18 µg	
	Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności	GLY 50 µg	-2,58 (1,78) 95% CI: -0,91; 6,07 p = ns^^
		TIO 18 µg	

^^ Nieistotny statystycznie

#Obliczono na podstawie danych wyjściowych zawartych w publikacji *Bateman 2013* (obliczenia oraz dane wyjściowe załączone w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*: plik *AK_obliczenia.xlsx*)

*Różnica średnich końcowych dla porównania GLY vs TIO wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*)

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w przypadku wszystkich w/w punktów końcowych związanych z oceną aspektów choroby tj. odsetek dni bez leku ratunkowego, odsetek nocy bez przebudzeń, odsetek dni bez objawów dziennych choroby oraz odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności po 26 tygodniach zastosowanego leczenia.

5.5.11. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

[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

Autorzy badania *GLOW 2* oraz *SHINE* analizowali bezpieczeństwo interwencji GLY vs TIO z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, nieprawidłowości w EKG (w badaniu *GLOW 2* dane pozwalające przeprowadzić obliczenia statystyczne, *SHINE* - opisowo).

W publikacji *Bateman 2013* do badania *SHINE* w zakresie występujących nieprawidłowości w EKG nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla ocenianego odstępu QTc (oznaczonego metodą Fridericia's).

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*). W przypadku badania *SHINE* zasadę ITT zachowano w ocenie rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu niesatysfakcjonującego efektu terapeutycznego po 26 tyg.

W przypadku pozostałych punktów końcowych ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (*GLOW 2*, *SHINE*). Pacjentów z badania *GLOW 2* analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji.

Wyniki zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji: 26 tygodni dla wyników z próby klinicznej *SHINE* oraz 52 tygodnie dla badania *GLOW 2*. Z uwagi na znaczne rozbieżności w ww. okresach obserwacji, autorzy raportu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych. Wyniki z powyższych prób klinicznych zostaną przedstawione oddzielnie.

5.6.1. Ocena bezpieczeństwa po 26 tygodniach (*SHINE*)

5.6.1.1. Zgony

W badaniu *SHINE* analizowano częstość wystąpienia zgonów podczas 26-tyg. okresu leczenia oraz okresu obserwacji *follow-up*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i *follow-up* (*SHINE*) [2]

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	GLY 50 µg	26 tyg. leczenia	473	1 (0,2)	0,34 (0,01; 4,22)**
	TIO 18 µg		480	3 (0,6)	
	GLY 50 µg	26 tyg. leczenia + <i>follow up</i>	473	2 (0,4)	0,68 (0,12; 3,93)#
	TIO 18 µg		480	3 (0,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

#Obliczono metodą Peto;

**Obliczono metodą M-H

W obu porównywanych grupach pacjentów, zarówno podczas aktywnego leczenia (26 tyg.), jak również w łącznym czasie leczenia (26 tyg.) oraz obserwacji (*follow-up*) częstość występowania zgonów była niska i wyniosła $\leq 0,6\%$.

W grupie ocenianej interwencji oba zgony najprawdopodobniej nie były związane z zastosowanym leczeniem. Jeden pacjent zmarł z powodu zatrzymania akcji serca (nagły zgon) w okresie aktywnego leczenia, natomiast drugi pacjent zmarł z powodu raka jelita grubego (49 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu podczas aktywnego leczenia (26 tyg.) oraz okresu obserwacji (26 tyg. + *follow-up*) wyniosły kolejno: 0,34 (95% CI: 0,01; 4,22) oraz 0,68 (95% CI: 0,12; 3,93). Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie.

5.6.1.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *SHINE* analizowano częstość występowania rezygnacji pacjentów z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu niesatysfakcjonującego efektu leczenia. Dla omawianego punktu końcowego została zachowana analiza ITT.

Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 26-tygodniowego okresu leczenia oraz 56-tygodniowej obserwacji.

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

Tabela 24.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania (SHINE) [2]

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Długość obserwacji	N [^]	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	Ogółem	GLY 50 µg	26 tyg.	475	53 (11,2)	1,32 (0,84; 2,07)
		TIO 18 µg		483	42 (8,7)	
	Niesatysfakcjonujący efekt leczenia	GLY 50 µg		475	2 (0,4)	0,4 (0,04; 2,49)
		TIO 18 µg		483	5 (1,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Populacja ITT

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano nieznacznie wyższą w porównaniu z grupą kontrolną leczoną TIO częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem podczas 26-tyg. okresu leczenia (11,2% vs 8,7%).

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

- Ogółem [OR = 1,32 (95% CI: 0,84; 2,07)];
- Z powodu niesatysfakcjonującego efekty leczenia [OR = 0,4 (95% CI: 0,04; 2,49)].

5.6.1.3. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbie klinicznej *SHINE* analizowano częstość występowania rezygnacji pacjentów z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (poważnych oraz innych niż poważne).

Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 26-tygodniowego okresu leczenia dla populacji *safety set*.

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

Tabela 25.
Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych (SHINE) [2]

Badanie	Rezygnacje z leczenia z powodu AEs	Interwencja	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	Ogółem	GLY 50 µg	26 tyg.	473	14 (3,0)	1,43 (0,59; 3,65)
		TIO 18 µg		480	10 (2,1)	
	Poważnych AEs	GLY 50 µg		473	6 (1,3)	1,22 (0,31; 5,09)
		TIO 18 µg		480	5 (1,0)	
	Innych niż poważne AEs	GLY 50 µg		473	8 (1,7)	1,63 (0,47; 6,39)
		TIO 18 µg		480	5 (1,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^ Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Wśród pacjentów leczonych GLY odnotowano nieznacznie większą w porównaniu z grupą kontrolną leczoną TIO częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem, poważnych oraz innych niż poważne podczas 26-tyg. okresu leczenia.

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

- Ogółem [OR = 1,43 (95% CI: 0,59; 3,65)];
- Poważnych [OR = 1,22 (95% CI: 0,31; 5,09)];
- Innych niż poważne [OR = 1,63 (95% CI: 0,47; 6,39)].

5.6.1.4. Poważne działania niepożądane

Autorzy eksperymentu SHINE analizowali dla 26-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 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (SHINE) [2]

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
SHINE (II A)	GLY 50 µg	26 tyg.	473	29 (6,1)	1,58 (0,84; 3,04)
	TIO 18 µg		480	19 (4,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie GLY w porównaniu do grupy TIO (6,1% w grupie GLY vs 4,0% wśród pacjentów leczonych TIO).

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 1,58 (95% CI: 0,84; 3,04) i nie wykazuje istotności statystycznej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.6.1.1. Poważne działania niepożądane CCV

Autorzy eksperymentu *SHINE* analizowali dla 26-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne incydenty CCV (*cardio and cerebrovascular adverse events*). Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane CCV ogółem (*SHINE*) [2]

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N ^{^^}	n (%)	OR* (95% CI)
<i>SHINE (II A)</i>	GLY 50 µg	26 tyg. leczenia	473	7 (1,5)	1,76 (0,54; 5,78)#
	TIO 18 µg		480	4 (0,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

#Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia incydentów poważnych CCV była nieznacznie wyższa w grupie GLY (1,5%) w porównaniu do grupy TIO (0,8%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych incydentów CCV wynosi 1,76 (95% CI: 0,54; 5,78) i nie wykazuje istotności statystycznej.

5.6.1.2. Działania niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów

Autorzy eksperymentu *SHINE* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Dane w zakresie omawianego punktu końcowego pochodzą z publikacji *Bateman 2013* [2], chyba że w tabeli zaznaczono inaczej (dotyczy 3 AEs: ból głowy, zapalenie oskrzeli, duszność).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (GLY) lub kontrolnej (TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych (SHINE) [2]

Działania niepożądane	GLY 50 µg [N = 473]	TIO 18 µg [N = 480]	OR* (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	290 (61,3)	275 (57,3)	1,18 (0,90; 1,54)
Nasilenie objawów POChP	150 (31,7)	138 (28,8)	1,15 (0,86; 1,53)
Zapalenie nosogardzieli	46 (9,7)	40 (8,3)	1,19 (0,74; 1,90)
Kaszel	18 (3,8)	21 (4,4)	0,86 (0,43; 1,73)
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	20 (4,2)	24 (5,0)	0,84 (0,43; 1,61)
Ból gardła	10 (2,1)	10 (2,1)	1,02 (0,38; 2,75)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	13 (2,7)	12 (2,5)	1,10 (0,46; 2,67)
Ból głowy#	10 (2,1)	11 (2,3)	0,92 (0,35; 2,41)
Zapalenie oskrzeli#	11 (2,3)	8 (1,7)	1,40 (0,51; 4,06)
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	15 (3,2)	22 (4,6)	0,68 (0,32; 1,40)
Infekcje dolnych dróg oddechowych	7 (1,5)	12 (2,5)	0,59 (0,19; 1,63)
Ból pleców	17 (3,6)	8 (1,7)	2,20 (0,89; 5,94)
Duszność#	13 (2,7)	10 (2,1)	1,33 (0,53; 3,42)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Dane zaczerpnięte z raportu CSR (*Clinical Study Report*) udostępnionego przez firmę zlecającą wykonanie analizy [data on file]

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (GLY vs TIO) odnotowano zbliżoną częstość występowania działań niepożądanych ogółem (61,3% vs 57,3%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem po 26 tyg. leczenia wynosi 1,18 (95% CI: 0,90; 1,54). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Po 26-tygodniowym leczeniu GLY lub TIO najczęściej obserwowano wystąpienie takich działań niepożądanych jak: nasilenie objawów POChP (31,7% vs 28,8%), zapalenie nosogardzieli (9,7% vs 8,3%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,2% vs 5,5%) oraz bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych (3,2% vs 4,6%). W przypadku wszystkich ww. działań niepożądanych obliczony przez autorów przeglądu iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej.

5.6.2. Ocena bezpieczeństwa po 52 tygodniach (GLOW 2) [1]

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 32.
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 33.
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 34.
Liczyby, 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^ (COPD worsening)	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 35.
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 36.
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 rozpoznany, lub pogorszeniem klinicznie znamiennej długości 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.

5.7. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 37.
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 prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 38.
Ocena wiarygodności badania *SHINE*

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

Piśmiennictwo:

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. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013 May 30. [Epub ahead of print].

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

**II. Analiza ekonomiczna i Analiza wpływu na budżet podmiotu
zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (AWB)**

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Pismo MZ:

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

[REDACTED]
[REDACTED]

Uzupełnienie [REDACTED] do raportu HTA dla preparatu

Seebri Breezhaler® (glycopyrronium bromide) [REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełnienie [REDACTED] do raportu HTA dla preparatu

Seebri Breezhaler® (glycopyrronium bromide) [REDACTED]

[REDACTED]

Pismo MZ:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pismo MZ:

[redacted]

[redacted]

[redacted]