

**Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®)
w leczeniu przewlekłej obturacyjnej
choroby płuc**

Analiza kliniczna



Warszawa
październik 2013

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Almirall Sp. z o.o.
Ul Pileckiego 63
02-781 Warszawa
Tel. +48 22 330 02 57
Fax. +48 22 313 01 57

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

[REDACTED]


[REDACTED]



Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair[®], Almirall) w porównaniu z bromkiem tiotropium oraz w porównaniu do braku stosowania aktywnej terapii (tj. placebo) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:



Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny z komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. W analizie przedstawiono także wyniki badań bezpośrednich oceniających stosowanie bromku aklidyny.



Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień oraz z pełnych raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do przeglądu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych) oraz zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych abstrakty konferencyjne dotyczące stosowania bromku aklidyny w dopuszczonej do obrotu dawce (400 µg/2xd).

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.



Wyniki przeglądu badań pierwotnych



w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do dnia 26.09.2013 r. zidentyfikowano 22 opublikowane badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w tym 5 opublikowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania ACCORD I i ATTAIN włączone do metaanaliz oraz badania Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012, których wyniki przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013). W badaniach ACCORD I, ATTAIN i Singh 2012 oceniano stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo, natomiast w badaniach Beier 2013 i Fuhr 2012 - bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo i bromku aklidyny 400 µg/2xd vs bromek tiotropium 18 µg/d.

Do przeglądu włączono również 3 badania o niższej wiarygodności (badania długoterminowe) oceniające bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Odnaleziono 1 badanie bezpośrednio porównujące bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d w okresie 6 tygodni. Mając na uwadze krótki horyzont czasowy badania wyniki porównania bezpośredniego uzupełniono o porównanie pośrednie leków metodą sieciową.

Porównanie pośrednie w dłuższym niż 6 tyg. horyzoncie czasowym było możliwe poprzez badania ACCORD I i ATTAIN oceniające stosowanie aklidyny vs placebo oraz 17 badań RCT oceniających stosowanie tiotropium vs placebo. Różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie β₂-mimetyków długo działających w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach), jak i różnice w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium) powodują jednak, że porównanie pośrednie bromku aklidyny z bromkiem tiotropium należy interpretować z ostrożnością.

W ramach analizy wrażliwości określono efekt terapeutyczny z uwzględnieniem badania ACCORD II, [REDACTED]).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z placebo na podstawie metaanalizy wyników badań ACCORD I i ATTAIN oraz wyników badań długofalowych wykazała:

- dla analizy skuteczności:

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- w badaniu ACCORD I obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na pacjenta na rok w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do grupy placebo (0,79 dla placebo, 0,41 dla aklidyny, RR=0,52, p=0,009);

- w badaniu ATTAIN obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na pacjenta na rok w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do grupy placebo (0,60 dla placebo, 0,40 dla aklidyny, RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,94], p<0,05);

[REDACTED]

[REDACTED]

- stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania nocnych objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w porównaniu do stosowania placebo (duszność MD=-0,31 pkt [95%CI: -0,52; -0,10], p=0,003; kaszel MD=-0,46 pkt [95%CI: -0,73; -0,19], p=0,0008; produkcja plwociny MD=-0,42 pkt [95%CI: -0,61; -0,23], p<0,0001; świszczący oddech MD=-0,53 pkt [95%CI: -0,78; -0,28], p<0,0001);

- w badaniu ACCORD I w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów nocnych na aktywność (duszność w ciągu ostatnich 12 godzin MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,41; -0,09], p=0,002; kaszel w czasie snu w nocy MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,30; 0,02], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie) i sen (objawy oddechowe MD=-0,18 pkt [95%CI: -0,30; -0,06], p=0,003), a także mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów porannych (nasilenie duszności w pierwszej godzinie po obudzeniu MD=-0,23 pkt [95%CI: -0,37; -0,09], p=0,002; wpływ duszności na poranne czynności MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,38; -0,12], p=0,0003);

- dla analizy bezpieczeństwa:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o metaanalizę sieciową dostarczoną przez Wnioskodawcę wykazała:

- dla analizy skuteczności:

- w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 12 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (-0,01 l [95%CrI: -0,05; 0,04], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 39%;
- w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 24 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (0,02 l [95%CrI: -0,05; 0,08], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 72%;

- [REDACTED]
- w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* po 12 tygodniach była porównywalna (-1,00 pkt [95%CrI: -2,81; 0,80], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 86%;
 - w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd zmiana wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* po 24 tygodniach była większa niż w grupie bromku tiotropium 18 µg/d, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (-2,14 pkt [95%CrI: -4,42; 0,13], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 97%;
- [REDACTED]

[Redacted text block]

- w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza *Transition Dyspnea Index* po 12 tygodniach była zbliżona (0,16 pkt [95%CrI: -0,31; 0,63], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 74%;
- w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza *Transition Dyspnea Index* po 24 tygodniach była zbliżona (0,08 pkt [95%CrI: -0,53; 0,69]). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 60%;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

- dla analizy bezpieczeństwa:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aktydyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o badanie Beier 2013 wykazała:

- dla analizy skuteczności:

[Redacted]

- dla analizy bezpieczeństwa:

[REDACTED]

Wnioski

Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią przewlekłą obturacyjnej choroby płuc (z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika $FEV_1 < 50\%$ oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci choroby, wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie w tych populacjach chorych jest ograniczone.

Skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oceniono na podstawie 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (ACCORD I, ATTAİN, Beier 2013, Fuhr 2012, Singh 2012). Ze względu na brak możliwości bezpośredniego długofalowego porównania bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ z bromkiem tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$ (brak opublikowanych badań porównujących oba leki przez okres >6 tygodni) w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań ACCORD I i ATTAİN (bromek aklidyny vs placebo) oraz 17 badań porównujących stosowanie tiotropium vs placebo.

Jakość badań ACCORD I i ATTAİN została uznana za wysoką (po 5 pkt), i, zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy uznać za wysoką. Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (w badaniach ACCORD I i ATTAİN: $N=918$ dla analizy bezpieczeństwa i $N=917$ dla analizy skuteczności).

Bromek aklidyny charakteryzuje się większą skutecznością niż placebo zarówno w kontekście wskaźników spirometrycznych, jak w redukcji objawów choroby (liczba zaostrzeń, poprawa kliniczna), przy braku wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Wnioskowanie o skuteczności bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$ jest możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność we wszystkich analizowanych punktach końcowych i zbliżony profil bezpieczeństwa dla porównania aklidyna vs tiotropium, jednak wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na heterogeniczność populacji chorych włączonych do poszczególnych badań oraz akceptowane ograniczenia metodyki.

Należy podkreślić, że za podwyższeniem wiarygodności wyników porównania pośredniego przemawiają wyniki najnowszego badania, bezpośrednio porównującego bromek aklidyny z tiotropium przez okres 6 tygodni, które są spójne i wykazują, że nie można wskazać przewagi



skuteczności ani bezpieczeństwa któregokolwiek z analizowanych długo działających leków przeciwcholinergicznym.

Wykazane korzyści kliniczne oraz profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, wskazują na bromek akolidyny jako na technologię alternatywną dla dotychczas dostępnego leczenia.

Słowa kluczowe

bromek aklidyny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	13
Spis treści	14
Skróty i akronimy	19
1 Cel raportu	20
2 Analiza problemu decyzyjnego	21
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	23
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	23
3 Metody	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	26
3.1.1 Kryteria włączenia	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia	27
3.2 Źródła danych	27
3.3 Strategia wyszukiwania badań	28
3.4 Selekcja informacji	33
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych	34
3.7 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	35
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	37
4.2.1 Metody badań randomizowanych	40
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	51
4.2.4 Charakterystyka populacji	57
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	63
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	66
5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności	75
5.1 Bromek aklidyny vs placebo	76

5.1.1	Parametry spirometryczne	83
5.1.1.1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa – FEV ₁	83
5.1.1.2	Natężona pojemność życiowa – FVC	84
5.1.1.3	Pojemność wdechowa – IC.....	86
5.1.2	Jakość życia wg kwestionariusza St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	87
5.1.2.1	Wynik kwestionariusza SGRQ.....	87
5.1.2.2	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ	88
5.1.3	Ocena duszności wg kwestionariusza Transition Dyspnea Index (TDI)	91
5.1.3.1	Wynik kwestionariusza TDI.....	91
5.1.3.2	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI	92
5.1.4	Zaostrzenia POChP.....	93
5.1.5	Objawy POChP	95
5.1.5.1	Ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I.....	95
5.1.5.2	Ocena objawów POChP w badaniu ATTAIN	98
5.2	Bromek akolidyny vs bromek tiotropium	100
5.2.1	Parametry spirometryczne	101
5.2.1.1	Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach	101
5.2.1.2	Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tygodniach	102
5.2.1.3	Szczytowa wartość FEV ₁ po 12 tygodniach.....	104
5.2.1.4	Szczytowa wartość FEV ₁ po 24 tygodniach.....	106
5.2.2	Jakość życia wg kwestionariusza St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	107
5.2.2.1	Wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach	108
5.2.2.2	Wynik kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach	109
5.2.2.3	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach	111
5.2.2.4	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach	112
5.2.3	Ocena duszności wg kwestionariusza Transition Dyspnea Index (TDI)	114
5.2.3.1	Wynik kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.....	114
5.2.3.2	Wynik kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.....	115
5.2.3.3	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach	117
5.2.3.4	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach	118

5.2.4	Zaostrzenia POChP.....	120
5.2.4.1	Częstość występowania zaostrzeń POChP.....	120
5.2.4.2	Odsetek chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP	122
5.2.5	Stosowanie leków doraźnych.....	124
5.2.5.1	Stosowanie leków doraźnych w ciągu 12 tygodni	124
5.2.5.2	Stosowanie leków doraźnych w ciągu 24 tygodni	125
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	127
6.1	Bromek aktydyny vs placebo.....	128
6.1.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	133
6.1.1.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	135
6.1.1.3	Zgony	137
6.1.1.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	137
6.1.1.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	146
6.1.1.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	149
6.2	Bromek aktydyny vs bromek tiotropium	155
6.2.1	Zdarzenia niepożądane	155
6.2.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie po 12 tygodniach.....	155
6.2.1.2	Zdarzenie niepożądane łącznie po 24 tygodniach.....	157
6.2.1.3	Ciężkie ZN po 12 tygodniach.....	158
6.2.1.4	Ciężkie ZN po 24 tygodniach.....	159
6.2.1.5	ZN powodujące przerwanie leczenia po 12 tygodniach.....	160
6.2.1.6	ZN powodujące przerwanie leczenia po 24 tygodniach.....	162
7	Pozostałe dowody naukowe	164
7.1	Beier 2013	164
7.2	Fuhr 2012.....	168
7.3	Singh 2012.....	173
7.4	Badania długoterminowe.....	178
7.4.1	Gelb 2013	178
7.4.2	D’Urzo 2013	181
7.4.3	LAS 38B.....	185
8	Zestawienie wyników.....	189

9	Ograniczenia.....	195
10	Dyskusja.....	198
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	202
12	Wnioski	213
13	Aneks.....	229
13.1	Charakterystyka populacji i wyniki badania ACCORD II	229
13.2	Wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II	232
13.2.1	Bromek akliidyny vs bromek tiotropium	232
13.2.1.1	Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach	232
13.2.1.2	Szczytowa wartość FEV ₁ po 12 tygodniach.....	232
13.2.1.3	Wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach	232
13.2.1.4	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach	233
13.2.1.5	Wynik kwestionariusza TDI po 12 tygodniach	233
13.2.1.6	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach	233
13.2.1.7	Częstość występowania zaostrzeń POChP.....	234
13.2.1.8	Stosowanie leków doraźnych w ciągu 12 tygodni	234
13.2.1.9	Zdarzenia niepożądane łącznie po 12 tygodniach.....	234
13.2.1.10	Ciężkie ZN po 12 tygodniach.....	234
13.2.1.11	ZN powodujące przerwanie leczenia po 12 tygodniach	235
13.3	Charakterystyka i wyniki badania SHINE	236
13.4	Opis metod metaanalizy sieciowej.....	240
13.4.1	Modele	240
13.5	Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych.....	247
13.6	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	248
13.7	Kryteria oceny według GRADE	248
13.8	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych.....	250
13.9	Spis badań włączonych do przeglądu	255
13.10	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	262
13.11	Krytyczna ocena badań	263
	Spis tabel.....	286
	Spis rycin	295


Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC _{0-4/16}	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> ; liczba reprezentuje okres czasu, dla którego dane zostały zebrane, podzielony przez liczbę godzin, dla której dane zostały uśrednione)
AC	brak aktywny
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CrI	przedział wiarygodności/bayesowski przedział ufności (ang. <i>credible interval</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
IC	pojemność wdechowa (ang. <i>inspiratory capacity</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LABA	β ₂ -mimetyki długo działające (ang. <i>long acting β₂-agonists</i>)
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH _{19tyg}	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano średnią ważoną liczebnością populacji czasu stosowania leczenia w badaniach
NNT _{19tyg}	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano średnią ważoną liczebnością populacji czasu stosowania leczenia w badaniach
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SGRQ	ang. <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
TDI	ang. <i>Transition Dyspnea Index</i>
ZN	zdarzenia niepożądane






1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair[®], Almirall) w porównaniu z bromkiem tiotropium oraz w porównaniu do braku stosowania aktywnej terapii (tj. placebo) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:



Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny z komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. W analizie przedstawiono także wyniki badań bezpośrednich oceniających stosowanie bromku aklidyny.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (

).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką postacią POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową; chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc niespełniający kryteriów kwalifikacji do ciężkiej postaci choroby.*
Interwencja (I)	bromek aklidyny (Bretaris Genuair [®] , Almirall)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> bromek tiotropium (Spiriva[®], Boehringer Ingelheim) placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów spirometrycznych w porównaniu do wartości początkowych: FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>), FVC (natężona pojemność życiowa, ang. <i>forced vital capacity</i>), IC (pojemność wdechowa, ang. <i>inspiratory capacity</i>); wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ); istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ); wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI); istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI); zaostrzenia POChP; ocena objawów POChP; stosowanie leków doraźnych. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgony.

* Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci choroby, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

POChP należy do głównych przyczyn przewlekłej chorobowości i umieralności na świecie. Umieralność z powodu POChP wzrasta – w 1990 roku choroba była 6. najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, a według najnowszych szacunków w 2020 roku będzie już na 3. miejscu.¹

Rozpowszechnienie POChP oszacowano na 4-10% dorosłych. Zestawienie dla wybranych państw przedstawiono poniżej:

- USA – 6,8% (badanie NHANES III^{2,3}),
- Hiszpania – 9,1% (projekt IBERPOC⁴),
- Włochy – 11% (Po Delta Valley⁵),
- Norwegia – 4,5% (Bakke i wsp.⁶),
- Dania – 3,7% (Copenhagen Heart Study⁷),
- Japonia – 10,9% (badanie NICE⁸).

Międzynarodowe badania BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*)⁹ przeprowadzone również w Polsce (Małopolska) dowodzą, iż częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest w naszym kraju znacznie większa niż dotąd uważano (ok. 10% badanych populacji w badaniach: Halbert i wsp.¹⁰, Niepsuj i wsp.¹¹, Pływaczewski i wsp.¹²). W grupie osób powyżej 40. roku życia, POChP w stadium I i wyższym wg GOLD stwierdzono u 22,1% (27,7% u mężczyzn i 16,6% u kobiet), a w stadium II i wyższym wg GOLD (powszechnie uznawane już za klinicznie istotną chorobę) występuje u 10,9% osób w tej grupie wiekowej (13,3% u mężczyzn i 8,6% u kobiet).^{13,14}

W Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium i rzadko ma rozpoznaną chorobę.¹⁵

Wg szacunków eksperta klinicznego, przedstawionymi w rekomendacji Rady Przejrzystości dla indakaterolu, opartymi na wskaźnikach epidemiologicznych, ok. 4-6% populacji dorosłych cierpi z powodu klinicznie wyrażonych objawów POChP, co w Polsce daje liczbę około 1,2-1,5 mln osób (w tym ok. 500-600 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem POChP, w stadium uzasadniającym włączenie terapii). Kryteria ciężkiej lub bardzo ciężkiej obturacji dróg oddechowych może spełniać ok. 100-120 tys. pacjentów.¹⁶

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Bromek aklidyny jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych (lek przeciwocholinergiczny), który podaje się 2 razy na dobę.

Według aktualnych wytycznych GOLD z 2013 roku, długo działającymi lekami przeciwocholinergicznymi zalecanymi w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,

[REDACTED]

oprócz aklidyny, są bromek tiotropium¹⁷ oraz bromek glikopironium (leki podawane raz na dobę).^{1,18}

W warunkach polskich istniejącą praktykę w ramach długo działających leków przeciwcholinergicznym stanowi bromek tiotropium, który jest wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową (ciężka postać choroby), oraz po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych (umiarkowana postać choroby; patrz poniższa tabela).¹⁹

Leczenie bromkiem aklidyny nie jest obecnie finansowane w Polsce.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2. Warunki refundacji tiotropium (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.*)

Nazwa	Zawartość opakowania	Urzędo wa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	127,03	141,88	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	30%	42,56
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	127,03	141,88	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	132,7	147,55	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	30%	48,23
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	132,7	147,55	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,87

*brak zmian cen w projekcie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.; **umiarkowana postać POChP.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których bezpośrednio porównywano bromek aklidyny 400 µg/2xd z brakiem aktywnego leczenia (placebo) lub z bromkiem tiotropium 18 µg/d (oraz w przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, badań umożliwiających porównanie pośrednie) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.*

Interwencja (I):

- bromek aklidyny (Bretaris Genuair[®], Almirall).

Komparatory (C):

- bromek tiotropium (Spiriva[®], Boehringer Ingelheim);
- placebo

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.

Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla bromku aklidyny włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych, AOTM) oraz abstrakty konferencyjne. Badania opisowe

* Poszukiwano badań oceniających stosowanie ocenianych interwencji w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, bez podziału na populację chorych z ciężką postacią POChP i populację chorych niekwalifikujących się do postaci ciężkiej POChP.

kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace włączano uwzględniając cel pracy jakim było porównanie bromku aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny z komparatorem, a w przypadku ich braku - badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W kontekście porównań pośrednich włączono badania dające możliwość oceny:

- parametrów spirometrycznych (FEV₁),
- wyników kwestionariuszy *St. George's Respiratory Questionnaire* i *Transition Dyspnea Index*,
- zaostrzeń POChP.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe dla bromku tiotropium (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (dla bromku tiotropium),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19 lipca 2013 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 19 lipca 2013 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 19 lipca 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 lipca 2013 r.

26 września 2013 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w powyższych bazach danych.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań

wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestru badań klinicznych: <http://www.controlled-trials.com/>,
- rejestru badań klinicznych: <http://clinicaltrials.gov/>,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.almirall.com/>.

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

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 13.8.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 19 lipca 2013 r. (aktualizacja wyszukiwania: 26 września 2013 r.). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań.

Strategię dla bazy MEDLINE (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format)*.²⁰

Dodatkowo, w celu wyszukania badań nierandomizowanych i abstraktów konferencyjnych dla bromku aklidyny, w bazach danych MEDLINE (PubMed) i EMBASE (*Biomedical Answers*) zastosowano strategie przedstawione w aneksie 13.5.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano także opracowań wtórnych dotyczących bromku aklidyny 400 µg/2xd.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[mh]	20 301
#2	COPD[tw]	23 225
#3	Chronic Obstructive Pulmonary Disease[tw]	32 848
#4	COAD[tw]	185
#5	Chronic Obstructive Airway Disease[tw]	246
#6	Chronic Obstructive Lung Disease[tw]	2 781
#7	Chronic Airflow Obstruction*[tw]	506
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	39 571
#9	acridinium bromide[nm]	40
#10	{3R}-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide[tw]	1
#11	acridinium[tw]	67
#12	eklirol[tw]	1
#13	tudorza[tw]	2
#14	bretaris[tw]	0
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	67
#16	tiotropium[nm]	609
#17	7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide[tw]	0
#18	tiotropium[tw]	908
#19	BA 679 BR[tw]	8
#20	BA-679 BR[tw]	8
#21	Spiriva[tw]	44
#22	Tiova[tw]	0
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	909
#24	#15 OR #23	954
#25	#8 AND #24	795
#26	randomized controlled trial[pt]	347 345
#27	controlled clinical trial[pt]	85 817
#28	randomized[tiab]	292 175

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#29	placebo[tiab]	150 070
#30	drug therapy[sh]	1 604 838
#31	randomly[tiab]	199 202
#32	trial[tiab]	334 988
#33	groups[tiab]	1 299 104
#34	review[tiab]	849 114
#35	systematic*[tiab]	205 752
#36	overview[tiab]	87 233
#37	meta anal*[tiab]	53 957
#38	metaanal*[tiab]	1 248
#39	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	4 058 950
#40	#25 AND #39	707
#41	animals[mh] NOT humans[mh]	3 799 530
#42	#40 NOT #41	702

Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'chronic obstructive pulmonary disease'/exp	67 435
2	'chronic obstructive pulmonary disease':ab,ti	32 267
3	copd:ab,ti	34 365
4	'chronic obstructive airway disease':ab,ti	374
5	'chronic obstructive lung disease':ab,ti	3 947
6	'chronic airflow obstruction':ab,ti	608
7	'chronic airflow obstructions':ab,ti	2
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	77 208
9	'aclidinium'/exp	203
10	aclidinium:ab,ti	115
11	eklira:ab,ti	2
12	tudorza:ab,ti	3
13	bretaris:ab,ti	1
14	'(3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide':ab,ti	1
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	212
16	'tiotropium'/exp	2 901
17	tiotropium:ab,ti	1 224

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
18	'7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide':ab,ti	0
19	'ba 679 br':ab,ti	10
20	'ba-679 br':ab,ti	10
21	spiriva:ab,ti	79
22	tiova:ab,ti	0
23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2 997
24	#15 OR #23	3 085
25	#8 AND #24	2 511
26	'clinical trial (topic)'/exp	72 508
27	'controlled study'/exp	4 229 168
28	'double blind procedure'/exp	114 935
29	'single blind procedure'/exp	17 116
30	'randomized controlled trial'/exp	337 178
31	'controlled clinical trial'/exp	450 519
32	'randomization'/exp	61 668
33	randomized	568 119
34	randomly	245 290
35	random* AND allocation*	8 379
36	'control group'/exp	49 705
37	ret	14 218
38	'review'/exp	1 969 033
39	overview	108 378
40	systematic*	308 468
41	'meta analysis'/exp	73 142
42	metaanal*	4 095
43	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	6 621 647
44	#25 AND #43	1 546
45	#44 AND [humans]/lim	1 487
46	#45 AND [embase]/lim	1 397

Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2 001
#2	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive):ti,ab,kw	4 613

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	(COPD):ti,ab,kw	6 091
#4	(Chronic Obstructive Pulmonary Disease):ti,ab,kw	4 613
#5	(COAD):ti,ab,kw	43
#6	(Chronic Obstructive Airway Disease):ti,ab,kw	930
#7	(Chronic Obstructive Lung Disease):ti,ab,kw	2 699
#8	(Chronic Airflow Obstructions):ti,ab,kw	262
#9	(Chronic Airflow Obstruction):ti,ab,kw	262
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	8 336
#11	(aclidinium):ti,ab,kw	72
#12	(eklira):ti,ab,kw	0
#13	(tudorza):ti,ab,kw	0
#14	(bretaris):ti,ab,kw	0
#15	((3R) -3- ((hydroxy (di-2-thienyl) acetyl oxy) -1- (3-phenoxypropyl) -1-azoniabicyclo (2.2.2) octane bromide):ti,ab,kw	0
#16	(#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	72
#17	(tiotropium):ti,ab,kw	527
#18	(BA 679 BR):ti,ab,kw	1
#19	(BA-679 BR):ti,ab,kw	1
#20	(spiriva):ti,ab,kw	28
#21	(tiova):ti,ab,kw	0
#22	(7- ((hydroxybis (2-thienyl) acetyl oxy) -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo (3.3.1.0 (2,4)) nonane bromide):ti,ab,kw	0
#23	(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22)	531
#24	(#16 OR #23)	595
#25	#10 AND #34	547
#26	#25 in Clinical Trials	505
#27	#25 in Cochrane Reviews	10
#28	#25 in Other Reviews	12
#29	#25 in Technology Assessments	6
#30	#25 in Economic Evaluations	13
#31	#25 in Methods Studies	1
#32	#25 in Cochrane Groups	0

Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku akolidyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	acridinium	2
#2	ekhira	0
#3	tudorza	0
#4	bretaris	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (W.W, D.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 7, opis skali – aneks 12.2.²¹

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 7 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.11 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*).

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.²²

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące bromku aklidyny, spośród których jedna spełniała cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych; raport IQWiG).

W innych, przeszukanych pod kątem badań wtórnych, bazach (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*) odnaleziono 9 publikacji, w tym 2 dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania bromku aklidyny, o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych; Woods 2013 i raport IQWiG).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania z datą odcięcia do 26 września 2013 r. zidentyfikowano dodatkowo 1 publikację o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych; Karabis 2013).

Badanie Karabis 2013²³ jest przeglądem systematycznym z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 5 µg/d i 18 µg/d i glikopironium 50 µg/d, w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W badaniu autorzy przeszukali bazy MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE oraz *Cochrane Controlled Trials Registry* z data odcięcia do października 2012 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: „COPD”, „aclidinium bromide”, „tiotropium bromide”, „glycopyrronium bromide” oraz „RCT”. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z okresem obserwacji minimum 10 tygodni porównujących oceniane interwencje między sobą lub z placebo. Do przeglądu włączono 21 badań (20 publikacji i 3 raporty z badań klinicznych): 3 badania dla aklidyny 400 µg, 3 badania dla tiotropium 5 µg, 13 badań dla tiotropium 18 µg oraz 2 badania dla glikopironium 50 µg. Metaanaliza sieciowa wyników badań wykazała, że zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach była porównywalna w grupach aklidyny 400 µg/2xd i tiotropium 18 µg/d (0,00 l [95%CrI: -0,03; 0,03]). Po 24 tygodniach zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki była większa w grupie aklidyny (0,02 l [95%CrI: -0,05; 0,08]; prawdopodobieństwo, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wynosi 72%). Wykazano porównywalną poprawę wyników kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) po 12 tygodniach (-1,02 [95%CrI: -2,84; 0,8]). Po 24 tygodniach w grupie aklidyny obserwowano większą poprawę wyników kwestionariusza niż w grupie tiotropium 18 µg/d (-1,80 [95%CrI: -

4,52; 0,14]). Wykazano, że aklidyna powoduje zbliżoną zmianę wyników kwestionariusza *Transition Dyspnea Index* (TDI) po 12 i 24 tygodniach (prawdopodobieństwo, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wynosi odpowiednio 74% i 60%). **Według autorów badania leczenie podtrzymujące bromkiem aklidyny w dawce 400 µg/d powoduje zbliżoną poprawę czynności płuc, zbliżoną zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem i zbliżoną poprawę duszności w porównaniu z tiotropium 5 µg/d, tiotropium 18 µg/d oraz glikopironium 50 µg/d.**

Badanie Woods 2013²⁴ jest przeglądem systematycznym bez metaanalizy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W badaniu autorzy przeszukali bazy MEDLINE oraz *International Pharmaceutical Abstracts* z datą odcięcia do marca 2013 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: „aclidinium”, „COPD”, „chronic bronchitis”, „emphysema”, „anticholinergic” oraz „muscarinic antagonist”. Poszukiwano badań fazy 1, 2a, 2b i 3 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny w różnych dawkach. Do przeglądu włączono 11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku, w tym 6 badań dla bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd (ACCORD I, ATTAİN, Fuhr 2012, Singh 2012 i nieopublikowane w dniu wyszukiwania badania długoterminowe LAS 35 i D’Urzo 2013). W badaniach wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd związane jest z poprawą parametrów spirometrycznych (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku oraz szczytowej wartości FEV₁) oraz z istotną klinicznie poprawą stanu zdrowia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w porównaniu z placebo. Bromek aklidyny był dobrze tolerowany w badaniach, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy, kaszel, biegunka i zapalenie nosogardzieli. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania systemowych antycholinergicznymi zdarzeń niepożądanych podczas stosowania aklidyny i placebo lub aktywnego komparatora. Skuteczność i bezpieczeństwo aklidyny w bezpośrednim porównaniu z tiotropium po 15 dniach stosowania oceniano w badaniu typu *crossover* (Fuhr 2012). Niewielka liczba chorych włączonych do badania utrudnia jednak jednoznaczną ocenę porównywanych terapii. **Według autorów badania stosowanie bromku aklidyny związane jest z istotnym klinicznie i statystycznie zwiększeniem efektu bronchodilatoryjnego w porównaniu z placebo oraz z poprawą stanu zdrowia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Po uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych bromek aklidyny stanowi obiecującą alternatywę dla tiotropium w leczeniu POChP. Dodatkowe wyniki badań długoterminowych pozwolą na dokładne ustalenie miejsca aklidyny w schemacie terapeutycznym.**

Celem raportu IQWiG²⁵ była ocena stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc na podstawie dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę. W celu wyszukania badań przeszukano bazy MEDLINE i EMBASE z datą odcięcia do 28 sierpnia 2012 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: „aclidinium bromide” i „tiotropium bromide”. Poszukiwano badań bezpośrednio

porównujących bromek aklidyny z bromkiem tiotropium, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. Odnaleziono 2 badania bezpośrednio oceniające stosowanie aklidyny w porównaniu z tiotropium (okres obserwacji 15 dni i 6 tygodni; Fuhr 2012 i Beier 2013). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny z bromkiem tiotropium przez okres dłuższy niż 6 tygodni. Do porównania pośredniego włączono 24 badania (3 dla aklidyny vs placebo i 21 dla tiotropium vs placebo). **Według autorów badania dostępne dane nie dają podstaw do wnioskowania o wyższej skuteczności aklidyny w porównaniu z tiotropium.**

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 75 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM²⁶/PRISMA,²⁷ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. Zidentyfikowano placebo jako jedyny możliwy komparator pośredni dla bromku aklidyny.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania z datą odcięcia 26 września 2013 roku, zidentyfikowano 1 publikację badania długoterminowego (badanie Gelb 2013), 1 publikację badania UPLIFT (Tashkin 2013) oraz 2 abstrakty konferencyjne (dotyczące badań Beier 2013 oraz ACCORD I i ATTAIN).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 22 opublikowane randomizowane badania kliniczne (42 publikacje, 23 abstrakty konferencyjne i 3 pełne raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz 2 opublikowane badania długoterminowe (publikacje Gelb 2013 i D'Urzo 2013 uzupełnione pełnymi raportami z badań dostarczonymi przez Wnioskodawcę). Po konsultacjach z Wnioskodawcą zidentyfikowano także nieopublikowane dane z 1 badania długoterminowego (pełny raport z badania klinicznego dostarczony przez Wnioskodawcę), o niższej wiarygodności (badania niekontrolowane oraz badania różnych dawek leku) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (badania długoterminowe opisano w rozdziale 7.4).

Dodatkowo zidentyfikowano nieopublikowane randomizowane badanie kliniczne ACCORD II, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedłużonej obserwacji badania ACCORD II (badanie LAS 38B) przedstawiono w kontekście oceny długoterminowego bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w rozdziale 7.4.

Do porównania pośredniego nie włączono badania SHINE,²⁸ gdyż zostało ono opublikowane po dacie przeprowadzenia porównania pośredniego bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przeprowadzonego przez Wnioskodawcę. Charakterystykę i wyniki badania SHINE przedstawiono w rozdziale 13.3.

Wyniki badań Beier 2013 (bezpośrednie porównanie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przez okres 6 tygodni), Fuhr 2012 (bezpośrednie porównanie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przez okres 15 dni) i Singh 2012 (bezpośrednie porównanie bromku aklidyny 400 µg/2xd i placebo przez okres 7 dni), a także wyniki badań długoterminowych przedstawiono osobno w rozdziale 7.

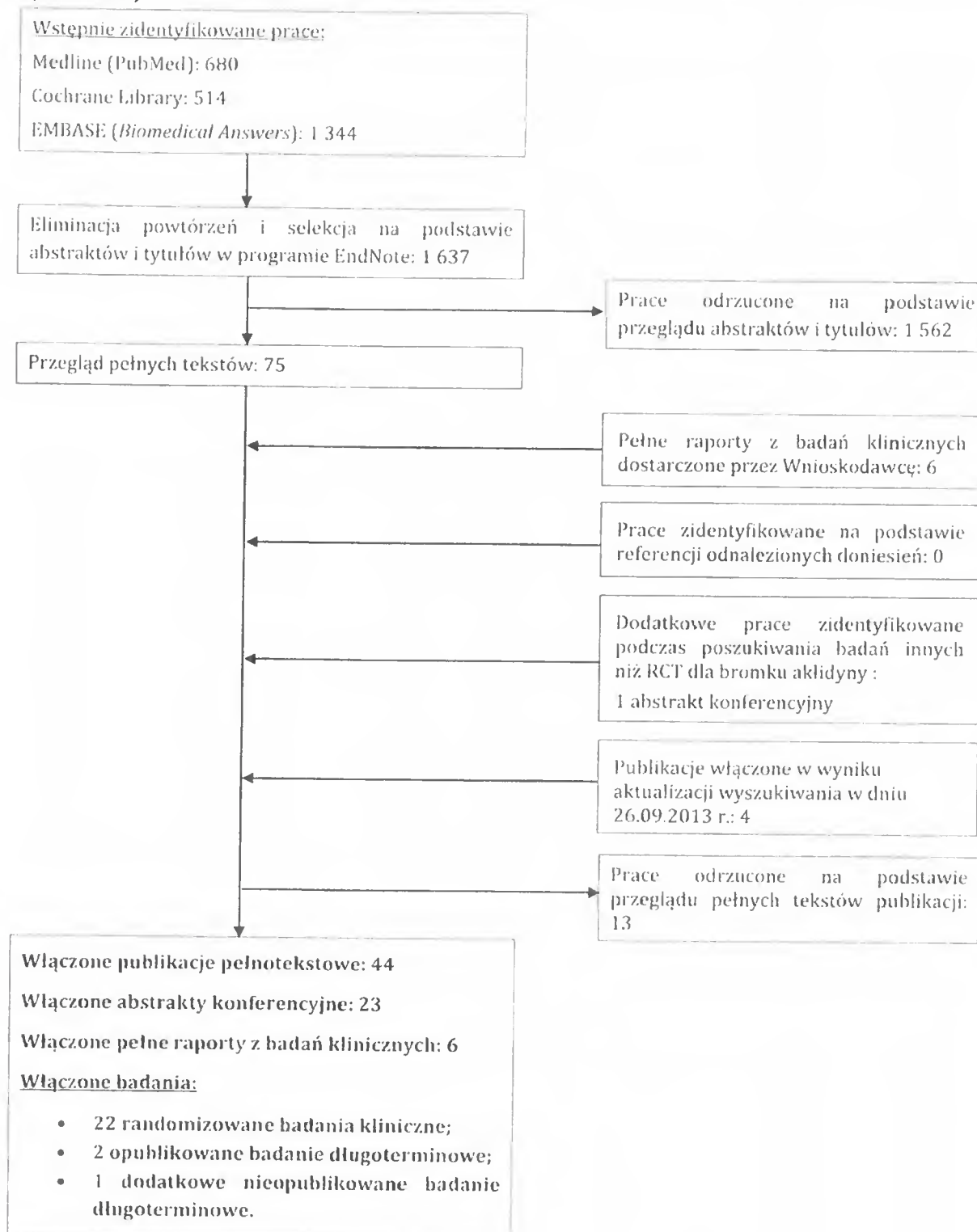
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.9.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.10.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM²⁶ /PRISMA²⁷).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do części właściwej przeglądu włączono 19 randomizowanych badań klinicznych. Wyniki trzech pozostałych opublikowanych badań randomizowanych (Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012) przedstawiono osobno w rozdziale 7 z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013). W rozdziale 7 przedstawiono również wyniki odnalezionych dowodów naukowych o niższej wiarygodności (badania długoterminowe).

Wszystkie włączone do części właściwej raportu badania (19 badań: ACCORD I, ATTAIN i 17 badań tiotropium vs placebo) były randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoległą grupą kontrolną. W badaniu Casaburi 2002 przedstawiono łączne wyniki z dwóch identycznych badań RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*). W niniejszym opracowaniu wyniki te traktowano jako pochodzące z jednego badania klinicznego, przy założeniu braku istotnej heterogeniczności obu badań. W publikacji Casaburi 2000 przedstawiono wyniki jednego z tych badań, jednak w analizie korzystano z nich jedynie w przypadku braku dostępnych wyników z publikacji Casaburi 2002.

16 spośród włączonych badań było badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, natomiast w 3 badaniach nie stosowano zaślepienia w ramieniu tiotropium (Vogelmeier 2008, Donohue 2010 i GLOW2).

Wszystkie badania były badaniami wieloośrodkowymi, z wyjątkiem badania Powrie 2007, które zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Londynie.

Włączone badania różnią się liczebnością populacji chorych randomizowanych do poszczególnych ramion. Najmniejszymi badaniami były badania Verkindre 2006 i Powrie 2007, w których randomizowano odpowiednio 100 i 142 chorych. Największym badaniem było badanie UPLIFT (2 987 i 3 006 chorych randomizowanych odpowiednio do grup bromku tiotropium 18 µg/d i placebo).

Na ogół w badaniach dozwolone było stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków (salbutamol lub albuterol). Stosowanie kortykosteroidów było dozwolone we wszystkich badaniach, w których podano informacje o ich stosowaniu (17 z 19 badań, brak informacji w badaniach Brusasco 2003 i Powrie 2007).

Stosowanie LABA (β_2 -mimetyki długo działające, ang. *long acting β_2 -agonists*) było dozwolone w 6 badaniach oceniających stosowanie bromku tiotropium (Chan 2007, Moita 2008, UPLIFT, SPRUCE, Covelli 2005 i Niewoehner 2005). W 3 badaniach nie podano informacji dotyczącej dozwolenia stosowania LABA (Brusasco 2003, Casaburi 2002 i Powrie 2007), zaś w pozostałych 8 badaniach stosowanie LABA nie było dozwolone.

W badaniach, w których zaostrożenia POChP stanowiły kryterium włączenia lub wykluczenia (szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia w rozdziale 4.2.3),

wykluczano chorych z obserwowanym ostatnio zaostrzeniem lub u których stwierdzono zużycie zasobów sugerujące zaostrzenie POChP (hospitalizacje, doustne kortykosteroidy). W badaniu ACCORD 1 wykluczono chorych, u których wystąpiło zaostrzenie POChP lub hospitalizacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją. Podobne kryteria wykluczenia bazujące na zaostrzeniach choroby w ciągu ostatnich 4-6 miesięcy były stosowane w 7 innych badaniach (Chan 2007, Moita 2008, UPLIFT, Verkindre 2006, Covelli 2005, Niewoehner 2005 i Dusser 2006). Jedynie w dwóch badaniach włączano chorych, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło zaostrzenie choroby wymagające zastosowania leczenia (Chan 2007 i Dusser 2006).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

W większości badań analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, w większości przypadków zdefiniowana jako chorzy, u których oceniono skuteczność po podaniu leku). Do analizy bezpieczeństwa w większości badań włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W 4 badaniach (Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002) nie określono populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.

W większości dostępnych publikacji z badań klinicznych nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna (pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*). Badanie GLOW2 opisano jako badania typu *superiority* (dla porównań glikopironium vs placebo).

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

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba osób populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Aklidinium 400µg/2xd vs placebo, aklidinium 400µg/2xd vs tiotropium 18µg/d							
ATTAIN	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	ośrodki w 9 krajach (Europa i południowa Afryka)	819	24 tygodnie	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aklidyny 200 µg/2xd, n=277 • bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=269 • placebo, n=273
ACCORD 1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	ośrodki w USA i Kanadzie	561	12 tygodni	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aklidyny 200 µg/2xd, n=185 • bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=190 • placebo, n=186
Beier 2013	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	41 ośrodków w 4 krajach (w tym 13 ośrodków w Polsce)	485	6 tygodni	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aklidyny 400 µg/2xd, n=171 • bromek tiotropium 18 µg/d, n=158 • placebo, n=85
Fuhr 2012	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<i>crossover</i>	2 ośrodki	30	po 15 dni dla każdej interwencji	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aklidyny 400 µg/2xd, • bromek tiotropium 18 µg/d, • placebo wash-out period 9-15 dni

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba osób populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Singh 2012	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<i>crossover</i>	11 ośrodków w Niemczech i Belgii	79	po 7 dni dla każdej interwencji	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aktydyny 100 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • bromek aktydyny 200 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • bromek aktydyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • placebo • <i>wash-out period</i> 5-9 dni
Tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$ vs placebo							
Chan 2007	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	101 ośrodków w Kanadzie	913	48 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=608 • placebo, n=305
Moita 2008	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	31 ośrodków w Portugalii	311	12 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=147 • placebo, n=164
TIPION	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	123 ośrodki we Francji	554	36 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=266 • placebo, n=288
UPLIFT	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	490 ośrodków w 37 krajach	5 993	4 lata	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=2 987 • placebo, n=3 006

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Vogelmeier 2008	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	równoległe	86 ośrodków w 8 krajach w Europie	847	24 tygodnie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{x}/\text{d}$ + tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, 207 formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{x}/\text{d}$, n=210 tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=221 placebo, n=209 tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=200 placebo, n=195
SPRUCE	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	44 ośrodki w Wielkiej Brytanii	395	12 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=200 placebo, n=195
Verikondre 2006	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	10 ośrodków we Francji	100	12 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=46 placebo, n=54
Covelli 2005	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	12 ośrodków w USA	196	12 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=100 placebo, n=96
Niewoehner 2005	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	26 ośrodków w USA	1 829	24 tygodnie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=914 placebo, n=915
Brusasco 2003	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	ośrodki w 18 krajach	1 207	24 tygodnie	chorzy > 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu > 10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=402 salmeterol 50 $\mu\text{g}/2\text{x}/\text{d}$, n=405 placebo, n=400

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Casaburi 2000	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	25 ośrodków w USA	470	13 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu > 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=279 • placebo, n=191
Donohue 2002	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	39 ośrodków w 12 krajach	623	24 tygodnie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu > 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=209 • salmeterol 50 $\mu\text{g}/2\text{x}/\text{d}$, n=213 • placebo, n=201
Casaburi 2002	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	50 ośrodków	921	56 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=550 • placebo, n=371
Donohue 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	ośrodki w USA i Europie	1 683	26 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 20 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol 150 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=420 • indakaterol 300 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=418 • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=420 • placebo, n=425
Dusser 2006	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	177 ośrodków we Francji	1 010	48 tygodni	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=500 • placebo, n=510
Powrie 2007	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1 ośrodek w Wielkiej Brytanii	142	1 rok	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=69 • placebo, n=73

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
GLOW2	wieciośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	bd	1 066	52 tygodnie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 µg/d, n=268 glikopironium 50µg/d, n=529 placebo, n=269

* brak podwójnego zaślepienia dla porównania tiotropium vs placebo; ** badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu tiotropium.

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza ⁴	Uzasadnienie liczebności próby
ATTAIN	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
ACCORD 1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Forest Research Institute, Inc. i Almirall, S.A	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Beier 2013	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Fuhr 2012	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Almirall, S.A	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Singh 2012	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Almirall, S.A i Forest Laboratories, Inc.	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Chan 2007	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim Canada Ltd i Pfizer Canada	tak**	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Moita 2008	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim i Pfizer	tak***	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
TIPHON	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim France i Pfizer France	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
UPLIFT	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Vogelmeier 2008	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novartis Pharma AG	tak†	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
SPRUCE	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim i Pfizer	tak††	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza ^a	Uzasadnienie liczebności próby
Verkindre 2006	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim i Pfizer	tak††	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Covelli 2005	tak	nieopisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim	bd	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Niewoelner 2005	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim i Pfizer	tak*	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Brusasco 2003	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	bd	H: brak opisu (domyślnie superiority)	nie
Casaburi 2000	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	bd	H: brak opisu (domyślnie superiority)	nie
Donohue 2002	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim	bd	H: brak opisu (domyślnie superiority)	nie
Casaburi 2002	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	tak	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Donohue 2010	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novartis Pharma AG.	tak†	H: brak opisu (domyślnie superiority)	nie
Dusser 2006	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim France i Pfizer France.	tak††	H: brak opisu (domyślnie superiority)	tak
Powrie 2007	tak	opisane	bd	tak††	H: brak opisu (domyślnie superiority)	nie

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza ^Δ	Uzasadnienie liczebności próby
GLOW2	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novartis Pharma AG.	tak	II: <i>superiority</i> †††	tak

* bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; skuteczność – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość FEV₁ (w badaniach TIPHON, UPLIFT i Niewoehner 2005 – dowolny punkt końcowy dotyczący skuteczności);

** skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono punkty końcowe dotyczące skuteczności na początku badania i co najmniej po 1 tygodniu leczenia;

*** skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, u których oceniono przynajmniej początkową wartość parametrów i którzy nie zmieniali statusu palenia tytoniu podczas badania, bezpieczeństwo – u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których przynajmniej raz oceniono bezpieczeństwo po rozpoczęciu leczenia;

^Δ – hipoteza jednoznacznie wskazana w publikacji z badania.

† skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

†† skuteczność oceniano w populacji chorych randomizowanych, u których oceniono punkt końcowy dotyczący skuteczności na początku badania i po podaniu leku;

††† badanie typu *superiority* dla porównania glikopironium vs placebo.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²¹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (badania ACCORD I, ATTAIN, 17 badań tiotropium vs placebo) charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Łączna ocena jakości dowodów wyniosła średnio 3,42 pkt (zakres: 2-5 pkt).

Badania ACCORD I, ATTAIN oraz 4 badania tiotropium vs placebo otrzymały maksymalną liczbę punktów. Krytyczna ocena pozostałych badań wynika z braku opisu metod randomizacji (12 badań), braku opisu metod zaślepienia (9 badań) oraz braku opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (9 badań).

Badanie Beier 2013 otrzymało maksymalną liczbę punktów. Badanie Fuhr 2012 oceniono na 3 pkt, natomiast badanie Singh 2012 – na 4 pkt. W obu badaniach nie opisano metod zaślepienia, a w badaniu Fuhr 2012 dodatkowo nie opisano metod randomizacji.

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

Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Aklidinium 400µg/2xd vs placebo, aklidinium 400µg/2xd vs tiotropium 18µg/d					
ATTAIN	2†	2†	1	5	IIA
ACCORD I	2†	2†	1	5	IIA
Beier 2013	2	2	1	5	IIA
Fuhr 2012	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
Singh 2012	2	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	4	IIA
Tiotropium 18µg/d vs placebo					
Chan 2007	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
Moita 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
TIPHON	2	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	4	IIA
UPLIFT	2	2	1	5	IIA
Vogelmeier 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	1* - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
SPRUCE	2	2	1	5	IIA
Verkindre 2006	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Covelli 2005	1 - brak opisu metod	2	0	3	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadał	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
	randomizacji				
Niewoehner 2005	2	2	1	5	IIA
Brusasco 2003	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Casaburi 2000	1 - brak opisu metod randomizacji	2	0	3	IIA
Donohue 2002	1 - brak opisu metod randomizacji	2	0	3	IIA
Casaburi 2002	1 - brak opisu metod randomizacji	2	0	3	IIA
Donohue 2010	1 - brak opisu metod randomizacji	1** - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Dusser 2006	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Powrie 2007	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
GLOW2	2	2**	1	5	IIA

† opis metod w pełnym raporcie z badania klinicznego dostarczonym przez Wnioskodawcę; * brak podwójnego zaślepienia dla porównania tiotropium vs placebo; ** badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu tiotropium.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

Tabela 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Aklidinium 400µg/2xd vs placebo, aklidinium 400µg/2xd vs tiotropium 18µg/d		
ATTAIN	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej) 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie astmy; infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiący w przypadku konieczności hospitalizacji); istotne kliniczne choroby dróg oddechowych inne niż POChP; niestabilne choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznych
ACCORD 1	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej). 	<ul style="list-style-type: none"> istotne kliniczne choroby dróg oddechowych (w tym astma); infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiący w przypadku konieczności hospitalizacji); klinicznie istotne choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niestabilna arytmia; skorygowany odstęp QT* (szóór Bazetta) > 470 ms; przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznych.
Beier 2013	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP wg kryteriów GOLD (FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i $FEV_1 \geq 30\%$ i $< 80\%$). 	<ul style="list-style-type: none"> astma i inne istotne choroby układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiący w przypadku konieczności hospitalizacji); przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów muskarynowych; nadwrażliwość na leki z grupy antagonistów receptorów muskarynowych lub niezdolność do prawidłowego stosowania inhalatorów.
Fuhr 2012	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i $FEV_1 \geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. 	<ul style="list-style-type: none"> astma i inne istotne choroby układu oddechowego; infekcje układu oddechowego; zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>, BMI) ≥ 40 kg/m²; długotrwałe stosowanie tlenoterapii (≥ 15 godz./d); przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznych; istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG; zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Singh 2012	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP; FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczekolat. 	<ul style="list-style-type: none"> astma; infekcje układu oddechowego; zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; klinicznie istotne zaburzenia układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznych.
Tiotropium 18/d vs placebo		
Chan 2007	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; klinicznie rozpoznana POChP (FEV₁ $< 65\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $< 70\%$); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczekolat; co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku (wymagające leczenia antybiotykami i/lub doustnymi steroidami), ale nie w ciągu ostatnich 6 tygodni (kryterium zmodyfikowane do ≥ 1 zaostrzenia w ciągu ostatnich 2 lat). 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; infekcje dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego; stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach podczas ostatnich 6 tygodni lub w stałych dawkach przekraczających równowaznik 10 mg/d prednizonu; istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.
Moita 2008	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP (FEV₁ $< 70\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczekolat. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, zawał mięśnia sercowego, niestabilna arytmia; istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu; ≥ 3 zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku lub zaostrzenie/infekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu 6 tygodni przed randomizacją.
TIPHON	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP (FEV₁ przed i po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela 20-70% i FEV₁/SVC $\leq 70\%$ wartości należnej); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczekolat. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; regularne stosowanie tlenoterapii; infekcja dróg oddechowych w ciągu ostatnich 6 tygodni; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego w ciągu ostatniego roku; hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub obrzęku płuc w ciągu ostatnich 3 lat.
UPLIFF	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczekolat; FEV₁ $\leq 70\%$ wartości należnej po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> astma; zaostrzenie POChP lub infekcja układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni; resekcja płuc; stosowanie tlenoterapii > 12 godzin/d; istotne choroby współistniejące uniemożliwiające udział w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.
Vogelmeier	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; 	<ul style="list-style-type: none"> infekcja układu oddechowego lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP w ciągu

Badanie**Kryteria włączenia****Kryteria wykluczenia**

2008	<ul style="list-style-type: none">• stabilna POChP;• historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat;• $FEV_1 < 70\%$ wartości należnej i $FVC \leq 70\%$;• objawy choroby w ciągu co najmniej 4 z 7 dni przed randomizacją.	<ul style="list-style-type: none">• ostatniego miesiąca;• istotne klinicznie choroby, m.in. choroba niedokrwienna serca, które mogłyby zaprzęzić bezpieczeństwu chorego i przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.
SPRUCI	<ul style="list-style-type: none">• zdiagnozowana POChP;• choroba stabilna (brak zaostrzeń i infekcji układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni);• FEV_1 30-65% wartości należnej i $FEV_1/FVC \leq 70\%$ przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela;• wiek: ≥ 40 lat;• historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat.	<ul style="list-style-type: none">• alergii;• astmi;• istotne choroby, które mogą zakłócać badanie lub wykluczyć możliwość stosowania leku przez chorych, takie jak: nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, objawowy przerost prostaty, jaskra z wąskim kątem przesaczenia, ciężkie choroby układu krążenia, zawał mięśnia sercowego w ciągu ≤ 1 roku;• długotrwałe stosowanie tlenoterapii.
Verkindre 2006	<ul style="list-style-type: none">• wiek: ≥ 40 lat;• historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat;• umiarkowana do ciężkiej POChP ($FEV_1 \leq 50\%$ wartości należnej i $FEV_1/SVC \leq 70\%$);• hiperinflacja płuc.	<ul style="list-style-type: none">• astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia;• podwyższona liczba czynofili (≥ 600 komórek/mm^3);• zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku;• zastoinowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 lat;• arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego;• występujące ostatnio zakażenie dróg oddechowych;• regularne stosowanie tlenoterapii;• stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach w ciągu ostatnich 6 tygodni lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu.
Covelli 2005	<ul style="list-style-type: none">• zdiagnozowana POChP;• wiek: ≥ 40 lat;• historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat;• $FEV_1 \leq 60\%$ wartości należnej i $FEV_1/FVC \leq 70\%$.	<ul style="list-style-type: none">• istotne choroby inne niż POChP narazające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki;• astma, atopia;• nieprawidłowe poziomy enzymów wątrobowych;• udowodniona przewlekła niewydolność nerek;• infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni;• stosowanie kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu;• stosowanie tlenoterapii > 12 godzin/d;• zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy;• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatniego roku;• arytmie zagrażające życiu, wymagające leczenia farmakologicznego lub zmiany terapii lekowej w ciągu ostatniego roku.
Niewoehner	<ul style="list-style-type: none">• wiek: ≥ 40 lat;	<ul style="list-style-type: none">• astma;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
2005	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; zdiagnozowana POChP; FEV₁ $\leq 60\%$ wartości naleznej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ciężka arytmia lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatniego roku; rozpoznana umiarkowana do ciężkiej niewydolności nerek, umiarkowany do ciężkiego objawowy przerost gruczołu krokowego, obstrukcja cewki moczowej lub paskra z wąskim kątem przesączania; stosowanie radioterapii lub chemioterapii w chorobie nowotworowej; niezdolność do wyrażenia świadomej zgody; stosowanie kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub w stałych dawkach przekraczających równowaznik 20 mg/d prednizonu.
Brusasco 2003	<ul style="list-style-type: none"> stabilna POChP; FEV₁ $\leq 65\%$ wartości naleznej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$; wiek: >40 lat; historia palenia tytoniu >10 paczkolet. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba czynolilii; stosowanie tlenoterapii; infekcja górnych dróg oddechowych w ciągu 6 ostatnich tygodni; istotne choroby inne niż POChP narazające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.
Casaburi 2000	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP; historia palenia tytoniu >10 paczkolet; klinicznie stabilna niedrożność dróg oddechowych; FEV₁ $\leq 65\%$ wartości naleznej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba czynolilii (≥ 600 komórek/mm³); regularne stosowanie tlenoterapii; stosowanie kortykosteroidów w dawkach przekraczających równowaznik 10 mg/d prednizonu w ciągu ostatniego miesiąca; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku; niewydolności serca w ciągu ostatnich 3 lat; arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego.
Donohue 2002	<ul style="list-style-type: none"> stabilna niedrożność dróg oddechowych; FEV₁ $\leq 65\%$ wartości naleznej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$; wiek: ≥ 40 lat; historia palenia tytoniu >10 paczkolet. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba czynolilii; występujące ostatnio infekcje dróg oddechowych; regularne stosowanie tlenoterapii >1 godz/d; istotne choroby inne niż POChP narazające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.
Casaburi 2002	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; stabilna niedrożność dróg oddechowych; FEV₁ $\leq 65\%$ wartości naleznej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba czynolilii (≥ 600 komórek/mm³); regularne stosowanie tlenoterapii; stosowanie kortykosteroidów w dawkach przekraczających równowaznik 10 mg/d prednizonu w ciągu ostatniego miesiąca; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku; niewydolności serca w ciągu ostatnich 3 lat;

Badanie**Kryteria włączenia****Kryteria wykluczenia**

Donohue 2010	<ul style="list-style-type: none">wiek: ≥ 40 lat;historia palenia tytoniu ≥ 20 paczkolat;zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP.	<ul style="list-style-type: none">aritmia wymagająca leczenia farmakologicznego.bd
Dusser 2006	<ul style="list-style-type: none">wiek: ≥ 40 lat;zdiagnozowana POChP;FEV₁ 30-65% wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$ przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela;historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat;co najmniej 1 zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku (zile nie w ciągu ostatnich 6 tygodni).	<ul style="list-style-type: none">astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia;infekcja dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni;regularne stosowanie tlenoterapii;stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach w ciągu ostatnich 6 tygodni lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu;istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.
Powrie 2007	<ul style="list-style-type: none">wiek: ≥ 40 lat;zdiagnozowana POChP (FEV₁ $< 80\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $< 70\%$);historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat.	<ul style="list-style-type: none">astma, atopia;regularne stosowanie tlenoterapii;istotne choroby inne niż POChP.
GLOW2	<ul style="list-style-type: none">wiek: ≥ 40 lat;historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolat;zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP;FEV₁ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $< 70\%$ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela.	<ul style="list-style-type: none">infekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 6 tygodni;stosowanie tlenoterapii > 15 godzin/dzień;hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni;klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych lub klinicznie istotne choroby serca;występująca jednocześnie choroba płuc taka jak gruźlica lub klinicznie istotne rozszerzenie oskrzeli;astma;nowotwory złośliwe;wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym;objawowy przerost gruczołu krokowego;dysfunkcja szyi pęcherza moczowego, umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek, zatrzymanie moczu;jaskra z wąskim kątem przesączania;niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny;udział w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji oddechowej;przeciwwskazania do leczenia tiotropium/ipratropium lub działania niepożądane leków przeciwcholinergicznych w wywiadzie.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych w grupach bromku akolidyny 400 µg/2xd, bromku tiotropium 18 µg/d i placebo (uwzględnionych w analizie) w badaniach pierwotnych. Do części właściwej przeglądu włączono 19 randomizowanych badań klinicznych. Wyniki trzech pozostałych opublikowanych badań randomizowanych (Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012) przedstawiono osobno w rozdziale 7 z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013).

Do badań uwzględnionych w części właściwej przeglądu włączono dorosłych chorych ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wśród których mężczyźni stanowili od 49% do 99% populacji. W badaniach Niewoehner 2005 i Verkindre 2006 odsetek mężczyzn wyniósł ponad 94% w każdej z grup.

Średni wiek chorych włączonych do badań był zbliżony (zakres 60-68 lat).

Wyniki badań spirometrycznych na początku badań były dość spójne. Do większości badań włączano chorych z wartością FEV₁/FVC mniejszą lub równą 70% oraz FEV₁ % wartości należnej od <80% do <50%.

Średnia początkowa wartość FEV₁ % wartości należnej wynosiła od 35% do 57%. Wartość FEV₁ na początku badań wynosiła od 0,96 l do 1,51 l, natomiast początkowa wartość FEV₁/FVC - od 41% do 55%.


Wyniki badań spirometrycznych sugerują, że chorzy włączeni do badań oceniających stosowanie bromku akolidyny charakteryzowali się nieznacznie lepszą początkową czynnością płuc (FEV₁ % wartości należnej średnio 51% dla akolidyny i średnio 43% dla tiotropium; podobnie dla początkowych wartości FEV₁ oraz FEV₁/FVC).

Odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP raportowano w 10 badaniach i wynosiły one od 2% do 85%. Do badania SPRUCE włączono niewielu chorych z ciężką lub bardzo ciężką POChP (2-4%). W badaniach dotyczących bromku akolidyny odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP nie były większe niż 36%, natomiast w badaniach dotyczących tiotropium - średnio 50%.

Średnio 35-71% chorych stosowało kortykosteroidy na początku trwania badań.

Do badań włączono chorych z historią palenia tytoniu co najmniej 10 lub co najmniej 20 lat. Obserwowano większy odsetek aktualnych palaczy w badaniach dotyczących akolidyny (42-53%) w porównaniu do obserwowanego w badaniach dla tiotropium (25-40%, z wyjątkiem badania Powrie 2007).

Średnia liczba paczkolet na pacjenta oszacowana w badaniu ATTAIN (40 paczkolet) była nieznacznie niższa niż w badaniach dotyczących bromku tiotropium (średnio 51



paczkolat, w tym w 3 badaniach >60 paczkolat - Casaburi 2000, Covelli 2005 i Niewoehner 2005).

Średni czas trwania POChP w badaniach wynosił 9 lat. Czas trwania POChP u chorych włączonych do badań dotyczących aklidyny (6,4 do 8,9 roku) był nieznacznie niższy od raportowanego u chorych w badaniach dla tiotropium (średnio 9,2 roku, maksymalnie 12 lat w badaniu Niewoehner 2005).

Zarówno różnice w metodyce badań, jak i różnice w charakterystyce populacji powodują, że porównanie pośrednie bromku aklidyny z bromkiem tiotropium należy interpretować z ostrożnością.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Interwencja	Liczba chorych, N	% Mężczyzn	Sredni wiek, lata	% aktualnych palaczy	% chorych z ciężką i bardzo ciężką PCHP	% stosujących kortykosteroidy	Sredni czas trwania POChP (lata)	Srednia liczba paczkolat	Srednia wartość FEV ₁ , l	Srednia wartość FEV ₁ % naleznej	Srednia wartość %FEV ₁ /FVC
Aklidinium 400µg/2xd vs placebo, aklidinium 400µg/2xd vs tiotropium 18µg/d												
ACCORD 1	Aklidinium 400µg/2xd	190	53%	65	42%	36%	47%	8,9	zakres: 53-57	1,33	0,54	0,52
	Placebo	187	52%	65	47%	37%	45%	8,5		1,38	0,55	0,53
ATTAIN	Aklidinium 400µg/2xd	269	68%	63	55%	31%	51%	7,2	42	1,48	0,56	0,50
	Placebo	273	69%	62	53%	34%	58%	6,4	39	1,48	0,57	0,49
Beier 2013	Aklidinium 400µg/2xd	171	66,7%	61,8	54,4	36,8%	bd	8,8	41,5	1,61	0,558	bd
	Tiotropium 18µg/d	158	73,4%	62,8	53,2	33,8%	bd	8,2	45,0	1,67	0,560	bd
Fuhr 2012	Placebo	85	56,5%	62,2	53,3	31,8%	bd	9,6	39,6	1,57	0,555	bd
	Aklidinium 400µg/2xd											
Singh 2012	Tiotropium 18µg/d	30	63%	58	63%	bd	bd	bd	41	1,50	0,56	0,46
	Placebo											
Tiotropium 18µg/d vs placebo	Aklidinium 400µg/2xd	79	75%	61	57%	41%	bd	bd	51	1,48	0,54	0,45
	Placebo											

Bzdanie	Interwencja	Liczba chorych, N	% Mezzyzn	Średni wiek, lata	% aktualnych palaczy	% chorych z ciężką i bardzo ciężką FOChP	% stosujących kortykosteroidy	Średni czas trwania FOChP (lata)	Średnia liczba paczkolet	Średnia wartość FEV ₁ , l	Średnia wartość FEV ₁ , % wartości należnej	Średnia wartość %FEV ₁ /FVC
Chan 2007	Tiotropium 18µg/d	608	59%	67	32%	bd	66%	9,9	50	0,97	0,39	0,46
	Placebo	305	61%	67	30%	bd	71%	9,9	51	0,96	0,39	0,46
Moita 2008	Tiotropium 18µg/d	147	bd	bd	28%	bd	bd	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji
	Placebo	164	bd	bd	25%	bd	bd	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji	dane dla subpopulacji
TIPHON	Tiotropium 18µg/d	266	87%	65	24%	57%	38%	7,9	44	1,38	0,47	0,55
	Placebo	288	85%	64	30%	62%	36%	8,0	43	1,35	0,46	0,55
UPLIFT	Tiotropium 18µg/d	2987	75%	65	29%	52%	62%	9,9	49	1,10	0,40	0,42
	Placebo	3006	74%	65	30%	53%	62%	9,7	48	1,09	0,39	0,42
Vogelmeier 2008	Tiotropium 18µg/d	221	79%	63	bd	44%	bd	6,9	39	1,50	0,52	0,54
	Placebo	209	78%	62	bd	46%	bd	6,7	40	1,50	0,51	0,54
SPRUCE	Tiotropium 18µg/d	200	50%	65	bd	4%	65%	bd	37	1,25	0,47	0,55
	Placebo	195	59%	65	bd	2%	62%	bd	38	1,32	0,49	0,55
Verkindre 2006	Tiotropium 18µg/d	46	94%	61	24%	bd	bd	9,7	46	1,05	0,35	bd
	Placebo	54	94%	60	33%	bd	bd	8,8	42	1,08	0,36	bd
Covelli 2005	Tiotropium 18µg/d	100	66%	66	40%	bd	54%	10,1	66	1,06	0,40	bd

Badanie	Interwencja	Liczba chorych, N	% Mężczyzn	Średni wiek, lata	% aktualnych palaczy	% chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP	% stosujących kortykosteroidy	Średni czas trwania FOCHF (lata)	Średnia liczba paczkołat	Średnia wartość FEV ₁ , l	Średnia wartość FEV ₁ , % wartości należnej	Średnia wartość %FEV ₁ /FVC
Niewoehner 2005	Placebo	96	49%	63	37%	bd	58%	10,4	65	0,99	0,39	bd
	Tiotropium 18µg/d	914	98%	68	29%	bd	61%	12,2	67	1,04	0,36	0,48
Brusasco 2003	Placebo	915	99%	68	30%	bd	58%	11,9	69	1,04	0,36	0,48
	Tiotropium 18µg/d	402	77%	64	bd	82%	bd	9,0	44	1,12	0,39	0,44
Casaburi 2000	Placebo	400	76%	65	bd	82%	bd	9,8	42	1,09	0,39	0,32
	Tiotropium 18µg/d	279	67%	65	bd	bd	bd	9,3	65	1,04	0,39	0,46
Donohue 2002	Placebo	191	63%	65	bd	bd	bd	8,6	61	1,00	0,38	0,46
	Tiotropium 18µg/d	209	74%	65	42%	59%	66%	9,2	47	1,11	0,41	0,44
Casaburi 2002	Placebo	201	75%	66	42%	60%	66%	9,7	46	1,06	0,41	0,41
	Tiotropium 18µg/d	550	67%	65	bd	bd	44%	8,6	63	1,04	0,39	0,46
Donohue 2010	Placebo	371	63%	65	bd	bd	40%	8,1	59	1,00	0,38	0,46
	Tiotropium 18µg/d	420	65%	64	bd	bd	35%	bd	50	1,45	0,54	0,53
Dusser 2006	Placebo	425	61%	63	bd	bd	40%	bd	50	1,51	0,56	0,53
	Tiotropium 18µg/d	500	89%	65	27%	bd	bd	8,2	bd	1,38	0,48	0,55
	Placebo	510	87%	65	24%	bd	bd	8,5	bd	1,36	0,48	0,54

Badanie	Interwencja	Liczba chorych, N	% Mężczyzn	Średni wiek, lata	% aktualnych palaczy	% chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP	% stosujących kortykosteroidy	Średni czas trwania POChP (lata)	Średnia liczba paczkolet	Średnia wartość FEV _{1,1}	Średnia wartość FEV ₁ /wartości należnej	Średnia wartość %FEV ₁ /FVC
Powrie 2007	Tiotropium 18µg/d	69	70%	66	59%	bd	bd	bd	55	1,35	0,51	bd
	Placebo	73	56%	66	58%	bd	bd	bd	56	1,23	0,49	bd
GLOW2	Tiotropium 18µg/d	268	63	64	44	35	52	7,5	50	1,30	0,56	0,50
	Placebo	269	65	64	46	35	51	7,4	48	1,40	0,56	0,51

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ACCORD I*	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (średniej z 2 wartości FEV₁ przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana szczytowej wartości FEV₁ (najwyższej wartości FEV₁ obserwowanej w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu; zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 (szczytowa wartość FEV₁), tygodniu 1, 4 i 8 (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁) i 12 (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁, AUC_{0-3/3h} FEV₁, AUC_{0-3/3h} FVC, IC przed podaniem kolejnej dawki); zmiana wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 4, 8 i 12 tygodniach i odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą; zmiana wyników <i>COPD Nighttime Symptoms Questionnaire</i> i <i>Daily Sleep Diary scores</i>; stosowanie leków doraźnych po 12 tygodniach; zaostżenia POChP.
ATTAIN*	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (średnia z 2 wartości FEV₁ przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana szczytowej wartości FEV₁ (najwyższa wartość FEV₁ obserwowana w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu; odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 24 tygodniach.
Beier 2013	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁ AUC_{0-24/24h}; 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁ AUC_{12-24/12h}; zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁ AUC_{0-12/12h}; zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki, szczytowej wartości FEV₁ oraz FVC od wartości początkowej; zmiana <i>oceny objawów choroby</i>; stosowanie leków doraźnych; zdarzenia niepożądane.
Fuhr 2012	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 15 FEV₁ AUC_{0-12/12h}; 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 FEV₁ AUC_{0-12/12h}; zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 15 AUC_{0-12/12h} FVC, AUC_{12-24/12h} i AUC_{0-24/24h} dla FEV₁ i FVC; wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁ (najwyższa wartość FEV₁ obserwowanej w ciągu 12 godzin po podaniu porannej dawki leku); zmiana FEV₁ w czasie; zmiana <i>oceny objawów choroby</i>; stosowanie leków doraźnych po 2 tygodniach

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Singh 2012	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV₁ AUC_(0-12/12h) 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV₁ AUC_(12-24/12h) i FEV₁ AUC_(0-24/24h); zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 7 dniach; zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FVC AUC_(0-12/12h), FVC AUC_(12-24/12h) i FVC AUC_(0-24/24h); zmiana szczytowej wartości FEV₁ od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 7; zmiana FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7; stosowanie leków doraźnych po 7 dniach; ocena bezpieczeństwa.
Chan 2007	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyników kwestionariusza SGRQ; zaostrzenia POChP; zdarzenia niepożądane.
Moita 2008	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach; zmiana FVC od wartości początkowej do uzyskanej po 6 i 12 tygodniach; ocena objawów POChP; jakość życia; stosowanie leków doraźnych; zdarzenia niepożądane.
TIPRON	<ul style="list-style-type: none"> odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 9 miesiącach. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów funkcji płuc (w tym FEV₁, FVC, IC) po 3, 6 i 9 miesiącach; zaostrzenia POChP; zdarzenia niepożądane.
UPLIFT	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ od dnia 30 do zakończenia fazy podwójnie zaślepionej; zmiana FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 30 do zakończenia fazy podwójnie zaślepionej 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁, FVC i SVC (ang. <i>slow vital capacity</i>) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 1 do zakończenia badania; zmiana FVC i SVC (ang. <i>slow vital capacity</i>) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 30 do zakończenia badania; zmiana wyników kwestionariusza SGRQ; zaostrzenia POChP.
Vogelmeier 2008	<ul style="list-style-type: none"> wartość FEV₁ po 24 tygodniach leczenia, mierzona 2 godz. po podaniu leku 	<ul style="list-style-type: none"> wartości FEV₁ i FVC dla innych punktów czasowych podczas badania (mierzone po 5 min, 2 i 3 godzinach po podaniu pierwszej dawki leku oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia); zaostrzenia POChP; ocena objawów POChP; stosowanie leków doraźnych; wartość PEF (szczytowy przepływ wydechowy, ang. <i>peak expiratory flow</i>); jakość życia; dystans w tesście 6-cio min marszu.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SPRUCE	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 2 i 6 tygodniach; zmiana wartości FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 2, 6 i 12 tygodniach; zdarzenia niepożądane; zaostrzenia POChP; objawy POChP.
Verkindre 2006	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej. 	<ul style="list-style-type: none"> wartości FVC, IC, SVC (ang. <i>slow vital capacity</i>) i FEV₁ w dniach 1, 42 i B4; stopniowy wahadłowy test chodu (SWT, ang. <i>shuttle-walk test</i>); wyniki kwestionariuszy oceniających duszność (BDI, TDI); jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SGRQ.
Covelli 2005	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne; ocena stanu zdrowia chorego wg lekarza i chorego; jakość życia; stosowanie leków doraźnych.
Niewoehner 2005	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z zaostrzeniem POChP; odsetek chorych hospitalizowanych z powodu POChP. 	<ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia POChP; czas do pierwszej hospitalizacji z powodu POChP; częstość występowania zaostrzeń POChP; zużycie zasobów związanych z zaostrzeniem POChP; hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny; parametry spirometryczne.
Brusasco 2003	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne po 2, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia; zmiana wyników kwestionariuszy BDI oraz TDI po 8, 16 i 24 tygodniach; jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SGRQ; zaostrzenia POChP; zdarzenia niepożądane. 	
Casaburi 2000	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 92 dniach 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź FEV₁ w ciągu 3 godzin po podaniu dawki leku; zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 92 dniach; odpowiedź FVC w ciągu 3 godzin po podaniu dawki leku; szczytowe wartości FEV₁ i FVC podczas 3 godzin po podaniu dawki leku; ocena maksymalnych przepływów wydechowych; ocena objawów POChP; ocena stanu zdrowia chorego wg lekarza.
Donohue 2002	<ul style="list-style-type: none"> szczytowe wartości FEV₁ i FVC; maksymalne przepływy wydechowe; wyniki kwestionariuszy oceniających duszność i jakość życia (BDI, TDI, SGRQ) po 8, 16 i 24 tygodniach; zdarzenia niepożądane. 	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Casaburi 2002	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne po 1, 7, 13, 25, 37 i 49 tygodniach (w tym wartości FEV₁ i FVC); maksymalne przepływy wydechowe; wyniki kwestionariuszy BDI, TDI i SGRQ; ocena objawów POChP. 	
Donohue 2010	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne; wyniki kwestionariuszy TDI i SGRQ; przepływy wydechowe; zaostrzenia POChP; zdarzenia niepożądane. 	
Dusser 2006	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia POChP; hospitalizacje z powodu zaostrzeń POChP; PEF (szczytowy przepływ wydechowy, ang. <i>peak expiratory flow</i>); parametry spirometryczne (FEV₁, FVC, SVC, IC) zdarzenia niepożądane. 	
Powrie 2007	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne po 4, 16, 32 i 52 tygodniach; zaostrzenia POChP. 	
GLOW2	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach. 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki kwestionariuszy oceniających duszność (TDI) po 26 tygodniach i jakość życia (SGRQ) po 52 tygodniach; czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia POChP; stosowanie leków doraźnych przez 52 tygodnie; parametry spirometryczne (FEV₁, FVC, IC) po 26 i 52 tygodniach; częstość występowania zaostrzeń POChP w ciągu 52 tygodni.

* uwzględniono punkty końcowe wymienione w publikacjach z badań.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz analizę zgonów w badaniach ACCORD I i ATTAIN przedstawiono w rozdziałach 6.1.1.2 i 6.1.1.3.

W badaniu Fuhr 2012, 27 z 30 chorych ukończyło badanie. Powodem przerwania badania były zdarzenia niepożądane.

W badaniu Singh 2012, 11 (13,9%) chorych przerwało badanie: 7 (8,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (3,8%) na własne życzenie oraz 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności.

W badaniach Verkindre 2006 i Powrie 2007 nie podano liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.

W badaniach Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002, Casaburi 2002, Donohue 2010 i Dusser 2006 nie opisano dokładnie przyczyn przerwania badania

przez chorych. W badaniu Covelli 2005 w grupie placebo częściej niż w grupie tiotropium powodem przerwania leczenia były zaostrzenia POChP i brak skuteczności.

Tabela 13. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Rand omizolami wani	Zyczenie pacjenta/wycofanie zgody	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Zaostrzenie z POGHP	Utrata z obserwacji	Odstępstwa od protokołu	Niespełnienie kryteriów włączenia	Powody administracyjne	Zaostrzenia chorób współistniejących	Inne przyczyny	Odserek chorych, którzy ukończyli badanie
Aklidinium 400µg/2xd vs placebo, aklidinium 400µg/2xd vs tiotropium 18µg/d												
ACCORD I												
ACL	190	7 (4)	1 (<1)	7 (4)	1 (<1)	0 (0)	3 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	166 (87)
PLA	186	9 (5)	10 (5)	7 (4)	7 (4)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	149 (80)
ATTAIN												
ACL	272	7 (3)	0 (0)	8 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	252 (93)
PLA	276	17 (6)	8 (3)	11 (4)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	232 (84)
Beier 2013												
ACL	171	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	166 (97,1)
TIO	158	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	154 (97,5)
PLA	85	0 (0,0)	1 (1,2)	4 (4,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	80 (94,1)
Tiotropium 18µg/d vs placebo												
Chan 2007												
TIO	608	0 (0)	0 (0)	73 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	52 (9)	0 (0)	10 (2)	473 (78)
PLA	305	0 (0)	0 (0)	39 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42 (14)	0 (0)	3 (1)	221 (72)
Moita 2008												
TIO	147	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (<1)	5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	136 (93)
PLA	164	1 (<1)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	153 (93)

Badanie, grupa	Rand omiżowani	Zyczenie pacjenta/wyrażenie zgody	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Zastrzeżenia POChP	Utrata z obserwacji	Odstępstwa od protokołu	Niespełnienie kryteriów włączenia	Powody administracyjne	Zastrzeżenia współistniejących	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
TIPHON												
T10	266	5 (2)	0 (0)	13 (5)	0 (0)	3 (1)	11 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	227 (85)
PLA	288	20 (7)	0 (0)	31 (11)	0 (0)	6 (2)	10 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	214 (74)
UPLIFT												
T10	2987	300 (10)	0 (0)	627 (21)	0 (0)	64 (2)	48 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	61 (2)	1887 (63)
PLA	3006	403 (13)	0 (0)	746 (25)	0 (0)	76 (3)	75 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	58 (2)	1648 (55)
Vogelmeier 2008												
T10	221	11 (5)	2 (1)	13 (6)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	192 (87)
PLA	209	11 (5)	3 (1)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	6 (3)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	179 (86)
SPROCE												
T10	200	3 (2)	0 (0)	8 (4)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	182 (91)
PLA	195	5 (3)	0 (0)	14 (7)	8 (4)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	162 (83)
Covelli 2005												
T10	100	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	90 (90)
PLA	96	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	79 (82)
Niewoehner 2005												
T10	914	15 (2)	0 (0)	0 (0)	19 (2)	4 (<1)	6 (1)	0 (0)	0 (0)	31 (3)	0 (0)	839 (92)
PLA	915	23 (3)	0 (0)	0 (0)	37 (4)	7 (1)	16 (2)	0 (0)	0 (0)	26 (3)	2 (<1)	804 (88)

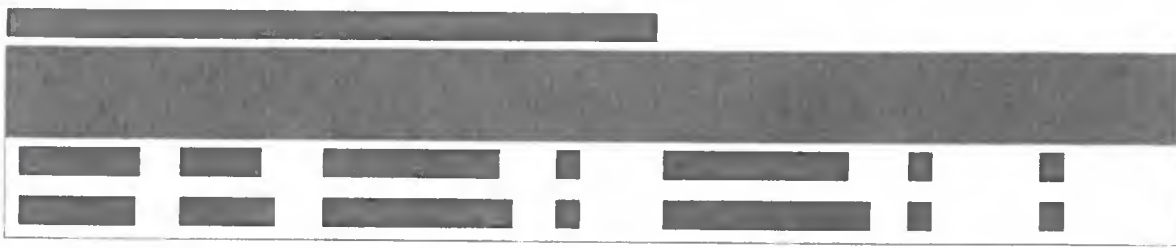
Badanie, grupa	Rand omizowani	Zyczenie pacjenta/wycofanie zgody	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Zaostrzenia POChP	Utrata z obserwacji	Udostępstwo od protokolu	Niespełnienie kryteriów włączenia	Powody administracyjne	Zaostrzenia z chorób współistniejących	Inne przyczyny	Odszetk chorych, którzy ukończyli badanie
Brusasco 2003												
T10	402	bd	bd	29 (7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	340 (85)
PLA	400	bd	bd	64 (16)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	297 (74)
Casaburi 2000												
T10	279	bd	5 (2)	7 (3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	262 (94)
PLA	191	bd	6 (3)	12 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	170 (89)
Donohue 2002												
T10	209	bd	bd	12 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	184 (88)
PLA	213	bd	bd	41 (19)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	153 (72)
Casaburi 2002												
T10	550	bd	13 (2)	53 (10)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	447 (81)
PLA	371	bd	26 (7)	51 (14)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	268 (72)
Donohue 2010												
T10	415	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	328 (79)
PLA	418	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	288 (69)

Badanie, grupa	Rand omizowani	Zyczenie pacjenta/wycofanie zgody	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Zastrzeżenia z PICH	Utrata z obserwacji	Odstępstw od protokołu	Niespełnienie kryteriów włączenia	Formy administracyjne	Zastrzeżenia chorób współistniejących	Inne przyczyny	Odstępek chorych, którzy ukonczyli badanie
Dusser 2006												
T10	500	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	383 (77)
PLA	510	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	363 (71)
GLOW2												
T10	268	26 (10)	6 (2)	18 (7)	bd	3 (1)	4 (1)	bd	2 (1)	bd	3 (1)	206 (77)
PLA	269	23 (9)	9 (3)	29 (11)	bd	7 (3)	2 (1)	bd	1 (<1)	bd	4 (1)	193 (72)

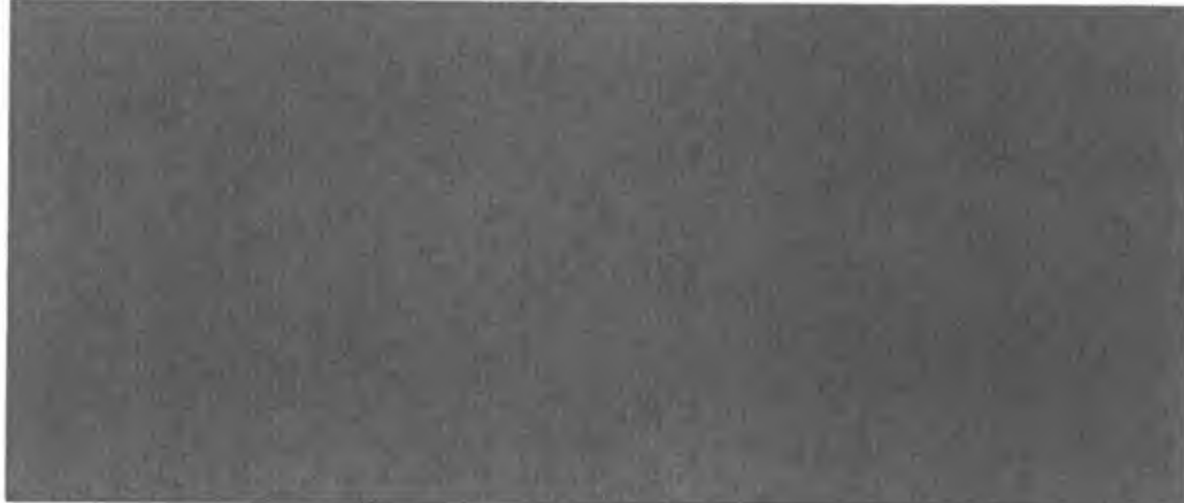
* w tym zgón u 2 chorych w kazdej z grup.

[REDACTED]

W badaniu Beier 2013 odsetek chorych, którzy ukończyli badanie był porównywalny w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i placebo [REDACTED] oraz bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d [REDACTED]



Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badanie Beier 2013 aklidyna vs komparator (RR).



Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badanie Beier 2013 aklidyna vs komparator (RD).



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

Tabela 15. Chorzy, którzy ukończyli badania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

[REDACTED]

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 22 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (w tym 19 badań włączonych do porównania pośredniego).

Skuteczność bromku aklidyny w porównaniu z placebo oceniano na podstawie badań randomizowanych ATTAIN i ACCORD I (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*; okres obserwacji 12 i 24 tygodnie).

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania bromku aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w horyzoncie czasowym dłuższym niż 6 tygodni (brak opublikowanych badań porównujących oba leki przez >6 tygodni), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 19 włączonych badań wg poniższego schematu. W analizie wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę (opis metod metaanalizy sieciowej przedstawiono w aneksie 13.4).

Wyniki pozostałych trzech opublikowanych badań randomizowanych (Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012) przedstawiono osobno w rozdziale 7 z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013).

Rysunek 8. Schemat porównania pośredniego bromku aklidyny z bromkiem tiotropium w horyzoncie czasowym dłuższym niż 6 tygodni.

Tiotropium	17 badań	Placebo	2 badania	Aklidinium
------------	----------	---------	-----------	------------

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszej analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana parametrów spirometrycznych w porównaniu do wartości początkowych: FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in one second*), FVC (natężona pojemność życiowa, ang. *forced vital capacity*), IC (pojemność wdechowa, ang. *inspiratory capacity*);
- wynik kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- wynik kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (TDI);
- istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (TDI);
- zaostrzenia POChP;
- ocena objawów POChP;
- stosowanie leków doraźnych.

W większości badań włączonych do metaanalizy sieciowej, analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, w większości przypadków zdefiniowana jako chorzy, u których oceniono skuteczność po podaniu leku). W 4 badaniach (Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002) nie określono populacji, w której oceniano skuteczność.

W badaniach ACCORD I i ATTAIN parametry spirometryczne oceniano na podstawie wyników analizy ANCOVA, uwzględniającej płeć i grupę chorych (placebo, aklidyny) jako czynniki oraz wartości początkowe ocenianych parametrów i wiek chorych jako zmienne towarzyszące.

5.1 Bromek aklidyny vs placebo

Skuteczność w badaniach ACCORD I i ATTAIN oceniano w populacji ITT. Do analizy skuteczności w badaniu ACCORD I włączono 190 chorych przyjmujących bromek aklidyny 400 µg/2xd i 185 chorych przyjmujących placebo, natomiast w badaniu ATTAIN - odpowiednio 269 i 273 chorych.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd vs placebo raportowane w badaniach ACCORD I i ATTAIN.

Tabela 16. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: parametry spirometryczne.

Badanie, grupa	Liczba osób	Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Szczytowa wartość FEV ₁ po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Szczytowa wartość FEV ₁ po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	AUC _{0-3/h} FEV ₁ po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	AUC _{0-3/h} FEV ₁ po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)
ACCORD 1							
ACL	190	0,099 (0,207)	bd	0,263 (0,221)	bd	0,190 (0,207)*	bd
PLA	185	-0,025 (0,204)	bd	0,071 (0,218)	bd	0,0005 (0,207)*	bd

* dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę; FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); AUC_{0-3/h} FEV₁ – zmiana pola pod krzywą dla FEV₁ między 0-3 godz. od podania dawki leku.

Tabela 17. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: parametry spirometryczne cd.

Badanie, grupa	Liczba osób, N	Wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Szczytowa wartość FVC po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	Szczytowa wartość FVC po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	AUC _{0-3/3h} FVC po 12 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)	AUC _{0-3/3h} FVC po 24 tyg., zmiana od wartości początkowej, l, średnia (SD)
ACCORD I							
ACI	190	0,217 (0,303)	bd	0,472 (0,358)	bd	0,359 (0,345)	bd
PLA	185	-0,003 (0,313)	bd	0,194 (0,354)	bd	0,064 (0,340)	bd

Tabela 18. Analiza skuteczności - zestawienie wyników: parametry spirometryczne cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wartość IC przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg, zmiana od wartości początkowej, I, średnia (SD)	Wartość IC przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg, zmiana od wartości początkowej, I, średnia (SD)
ACCORD I			
ACL	190	0,067 (0,303)	bd
PLA	185	-0,071 (0,299)	bd

Tabela 19. Analiza skuteczności - zestawienie wyników.

--	--	--	--

Tabela 20. Analiza skuteczności - zestawienie wyników cd.



Tabela 21. Analiza skuteczności - ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Duszność w nocy, pkt, średnia (SD)*	Kaszel w nocy, pkt, średnia (SD)*	Produkcja plwociny w nocy, pkt, średnia (SD)*	Świszczący oddech w nocy, pkt, średnia (SD)*
ACCORD I					
ACL	190	-0,44 (1,12)	-0,36 (1,29)	-0,37 (0,92)	-0,53 (1,27)
PLA	185	-0,13 (0,92)	0,10 (1,36)	0,05 (0,98)	0,00 (1,15)

* Częstości oszacowano jako średnia dobowa w ciągu ponad 1-tygodniowego okresu (0 - nigdy, 4 - ≥ 7 razy).

Tabela 22. Analiza skuteczności – ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wpływ duszności w nocy na aktywność, pkt, średnia (SD)*	Wpływ kaszlu w czasie snu w nocy na aktywność, pkt, średnia (SD)*	Wpływ objawów oddechowych w nocy na sen, pkt, średnia (SD)**
ACCORD I				
ACL	190	-0,44 (0,86)	-0,24 (0,76)	-0,24 (0,57)
PLA	185	-0,19 (0,70)	-0,10 (0,78)	-0,06 (0,59)

* Średnia dobowa nasilenia i wpływu: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim utrudniające normalną aktywność);

** Średnia dobowa nasilenia i wpływu: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim powodujące brak snu).

Tabela 23. Analiza skuteczności – ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Nasilenie duszności w pierwszej godzinie po obudzeniu, pkt, średnia (SD)†	Wpływ duszności na poranne czynności, pkt, średnia (SD)†	Produkcja płwociny w ciągu nocy, pkt, średnia (SD)††	Produkcja płwociny w ciągu 24 godzin, pkt, średnia (SD)††
ACCORD I					
ACL	190	-0,32 (0,79)	-0,28 (0,76)	-0,24 (0,62)	-0,14 (0,67)
PLA	185	-0,09 (0,61)	-0,03 (0,56)	-0,12 (0,52)	0,04 (0,61)

† Średnia dobowa ograniczenia codziennych czynności: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim w znacznym stopniu utrudniające poranne czynności);

†† Średnia dobowa w ciągu ponad 1-tygodniowego okresu: 0 – brak, 3 – >1 łyżka stołowa).

[Redacted]

Tabela 24. Analiza skuteczności – ocena nocnych objawów POChP w badaniu ATTAIN.



Tabela 25. Analiza skuteczności – ocena porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN.



5.1.1 Parametry spirometryczne

5.1.1.1 Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa - FEV₁

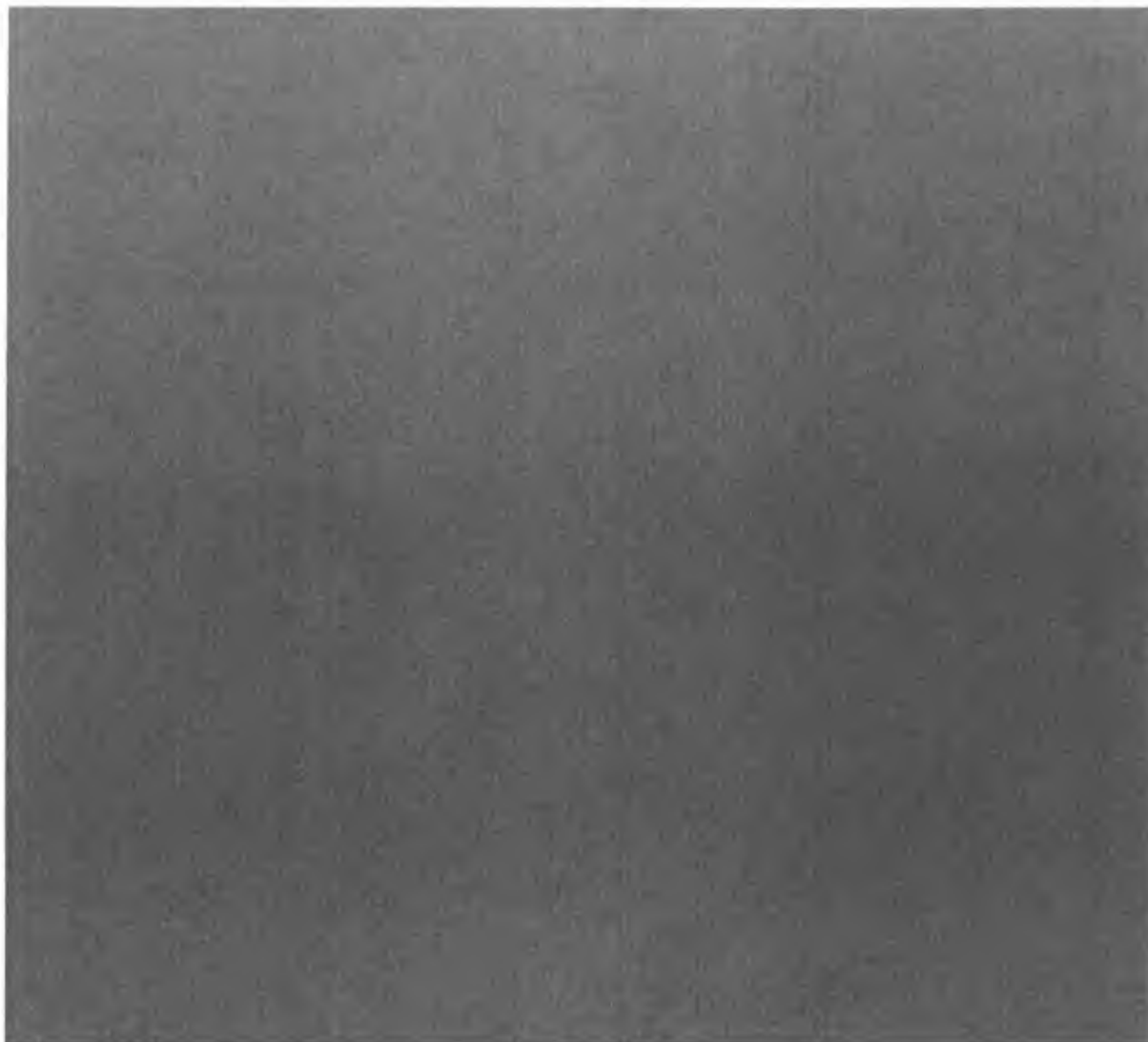
W grupie chorych stosujących bromek aklidyny w dawce 400 µg/2xd obserwowano istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku, szczytowej wartości FEV₁ oraz pola pod krzywą dla FEV₁ między 0-3 godz. od podania dawki leku po 12 i 24 tygodniach

Tabela 26. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FEV₁.



[REDACTED]

Rysunek 9. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FEV₁ (MD).

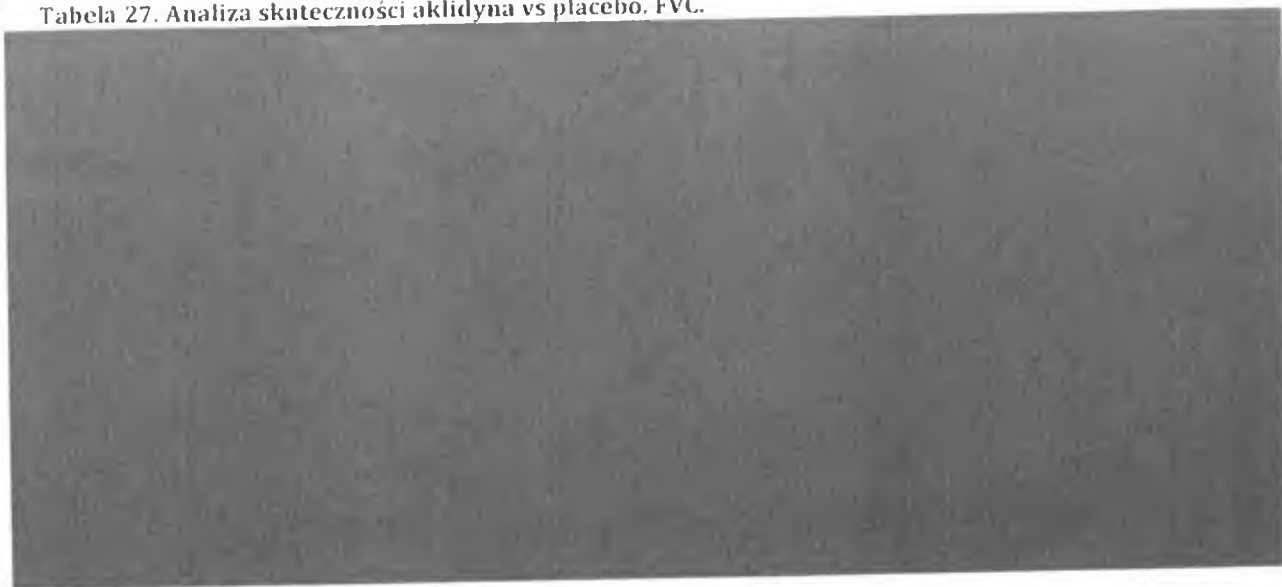


5.1.1.2 Natężona pojemność życiowa - FVC

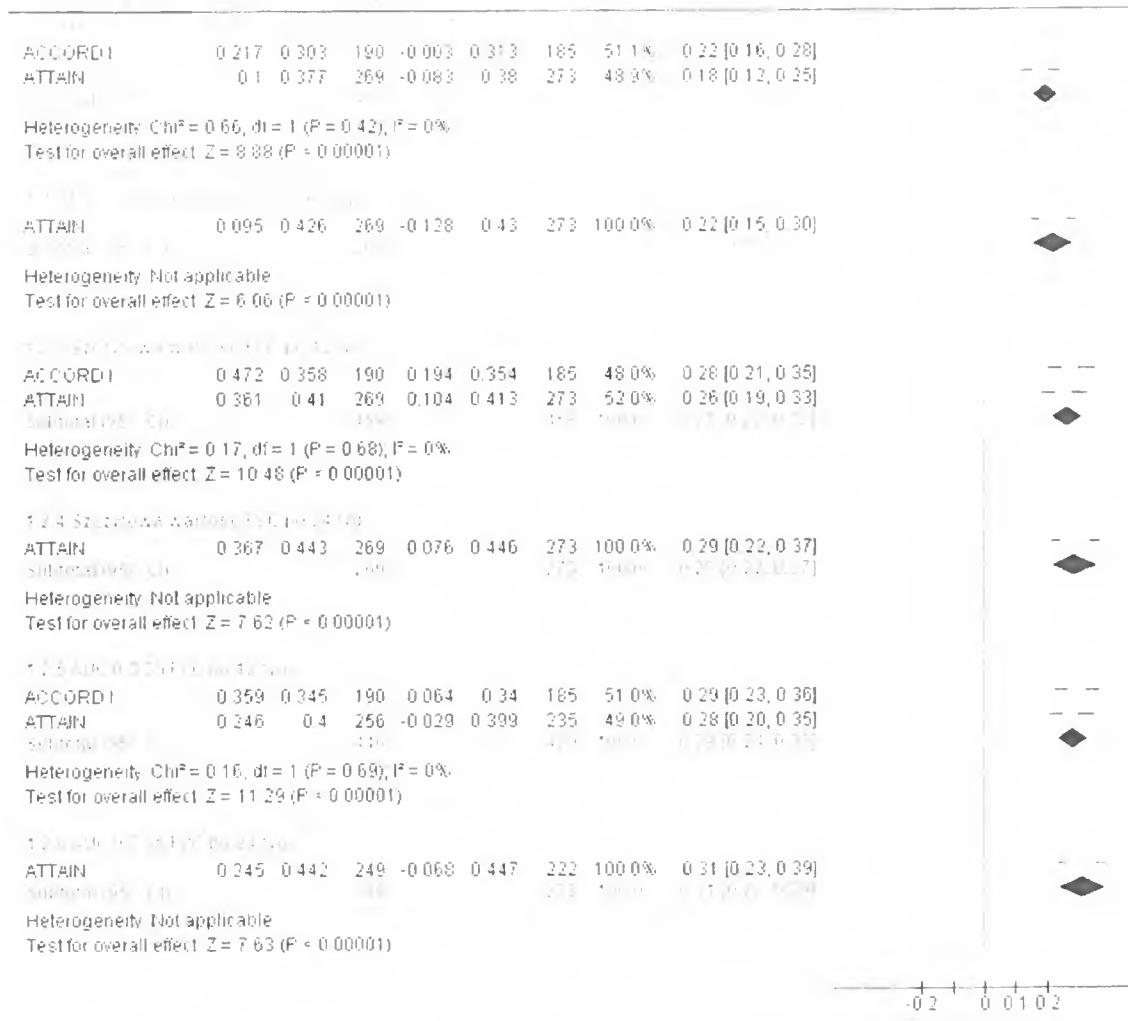
W grupie chorych stosujących bromek aklidyny w dawce 400 µg/2xd obserwowano istotne statystycznie zwiększenie wartości FVC przed podaniem kolejnej dawki leku, szczytowej wartości FVC oraz pola pod krzywą dla FVC między 0-3 godz. od podania dawki leku po 12 i 24 tygodniach [REDACTED]



Tabela 27. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FVC.



Rysunek 10. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FVC (MD).



5.1.1.3 Pojemność wdechowa – IC

W grupie chorych stosujących bromek aklidyny w dawce 400 µg/2xd obserwowano istotne statystycznie zwiększenie wartości IC przed podaniem kolejnej dawki leku po 12 i 24 tygodniach

Tabela 28. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. IC.

[Redacted table content]



Rysunek 11. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. IC (MD).



5.1.2 Jakość życia wg kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Kwestionariusz *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) służy do oceny jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera pytania podzielone na trzy podstawowe grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie codzienne. Poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisana jest liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Minimalną liczbą punktów możliwą do uzyskania w kwestionariuszu jest 0, zaś maksymalną 100. Dla kwestionariusza SGRQ poprawę jakości życia odzwierciedla spadek wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową.²⁹

5.1.2.1 Wynik kwestionariusza SGRQ



[Redacted]

Tabela 29. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Wynik kwestionariusza SGRQ.

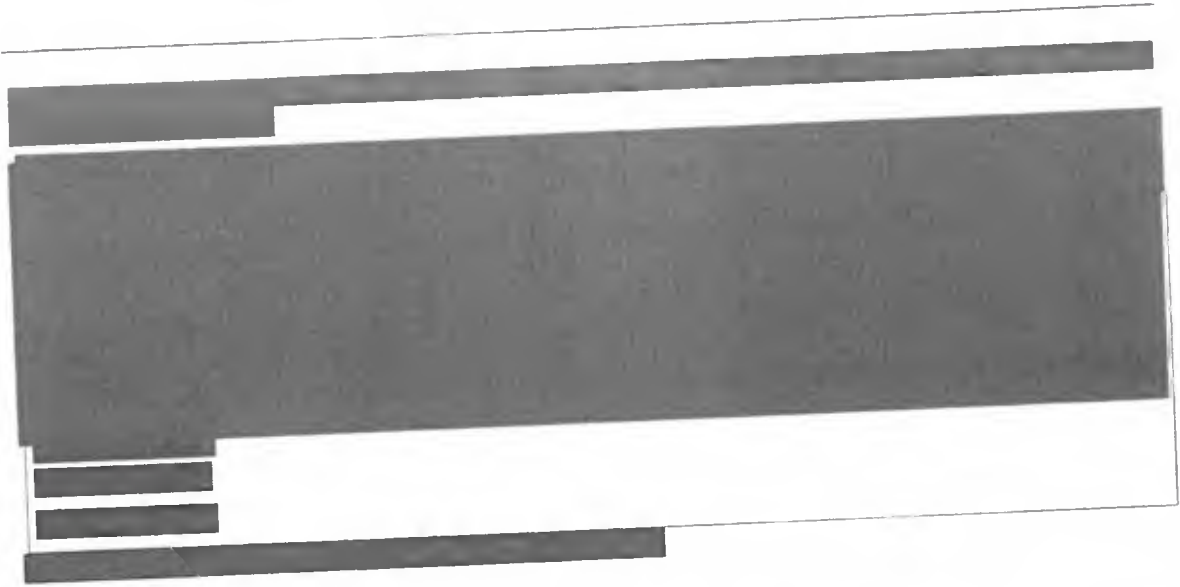


Rysunek 12. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Kwestionariusz SGRQ (MD).

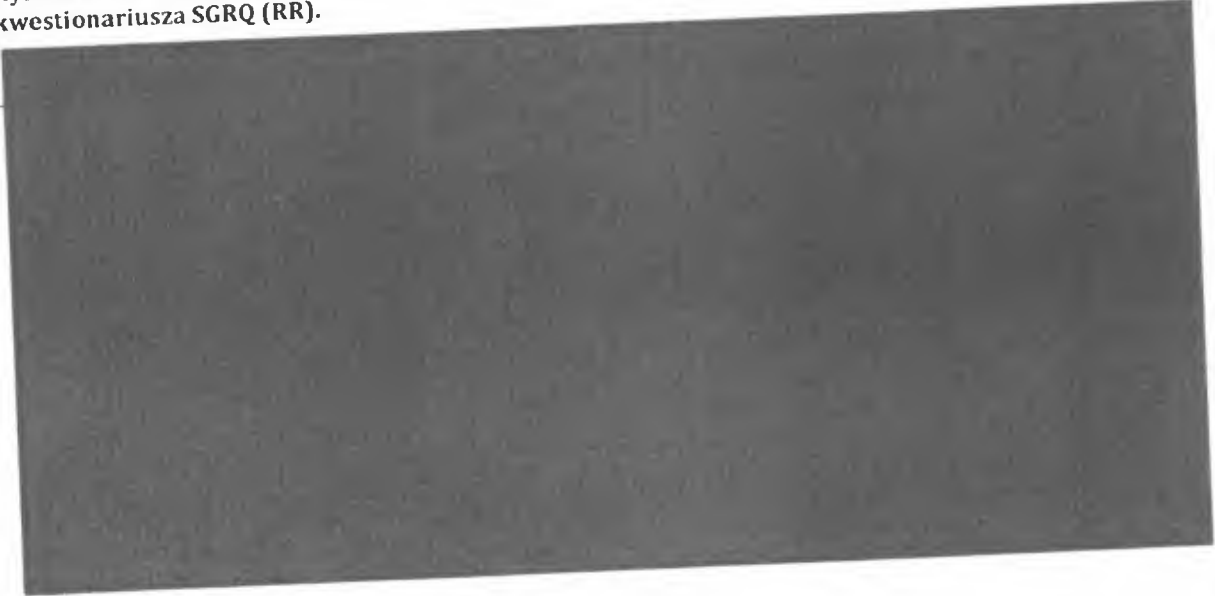


5.1.2.2 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ

[Redacted text block]

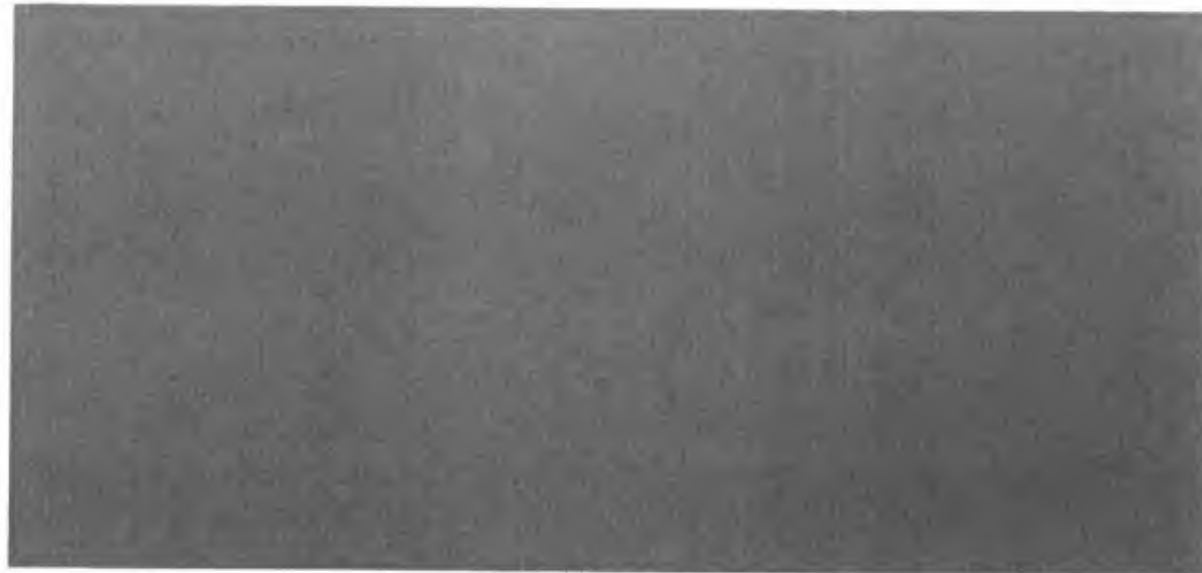


Rysunek 13. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ (RR).



[REDACTED]

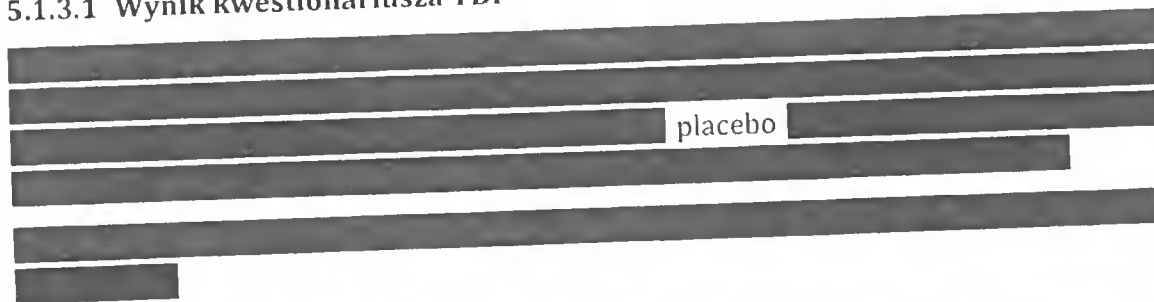
Rysunek 14. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ (RD).



5.1.3 Ocena duszności wg kwestionariusza Transition Dyspnea Index (TDI)

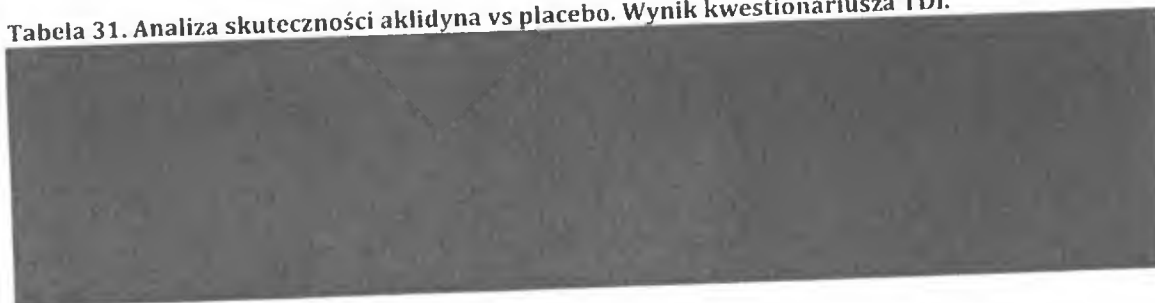
Kwestionariusz *Transition Dyspnea Index* (TDI) służy do oceny zmian nasilenia duszności i składa się z trzech domen. Zakres wyników możliwych do uzyskania w kwestionariuszu TDI wynosi od -3 (największe pogorszenie) do +3 (największa poprawa) dla każdej z domen (-9 do +9 dla wartości końcowej). Dla kwestionariusza TDI poprawę duszności odzwierciedla wzrost wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową.³⁰

5.1.3.1 Wynik kwestionariusza TDI



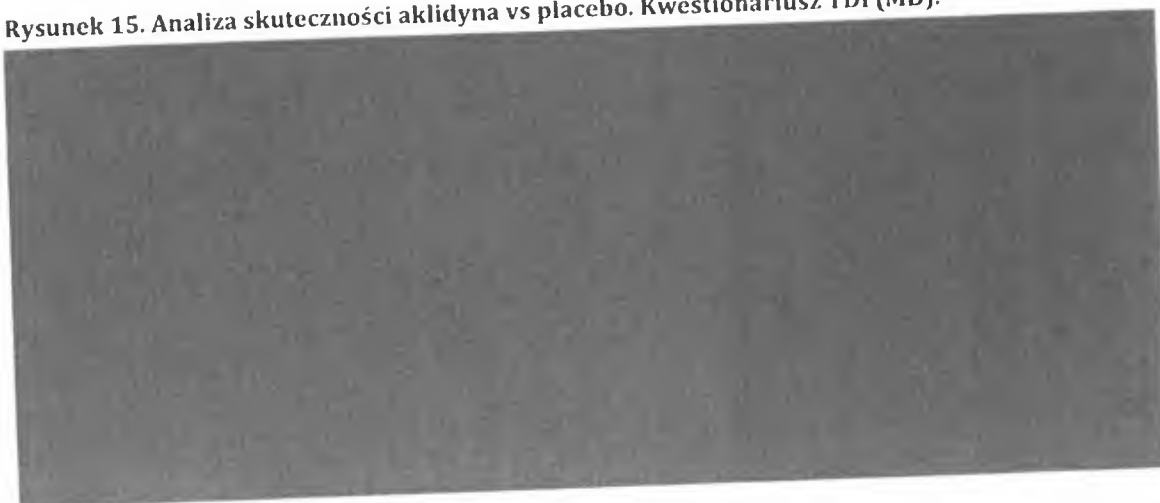
The table content is redacted with black bars. A single word, "placebo", is visible in the middle of the table.

Tabela 31. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Wynik kwestionariusza TDI.



The table content is redacted with a large black block.

Rysunek 15. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Kwestionariusz TDI (MD).



[Redacted]

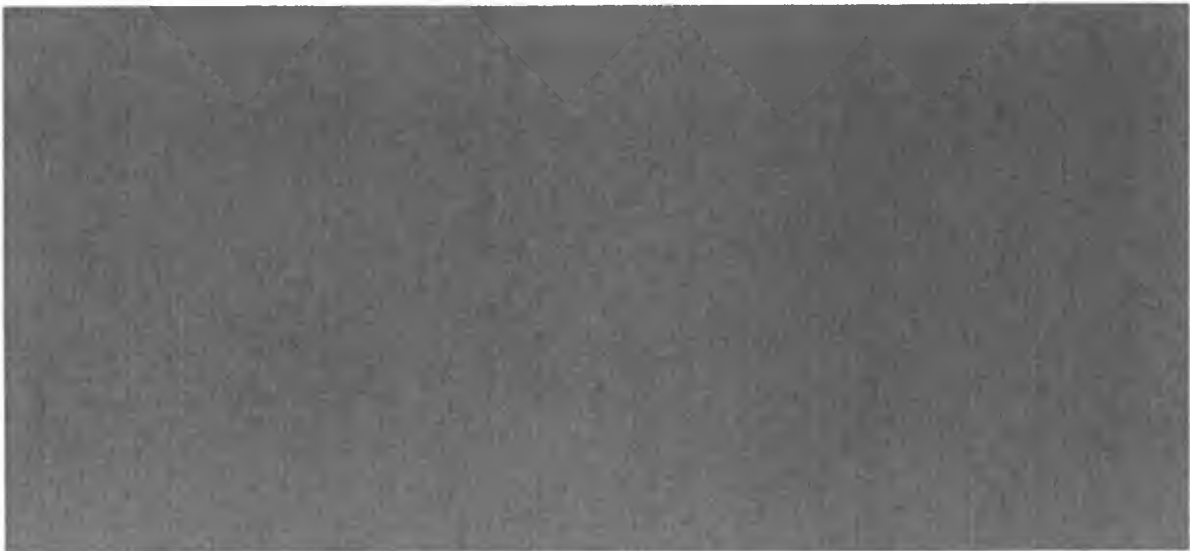
5.1.3.2 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI

[Redacted]

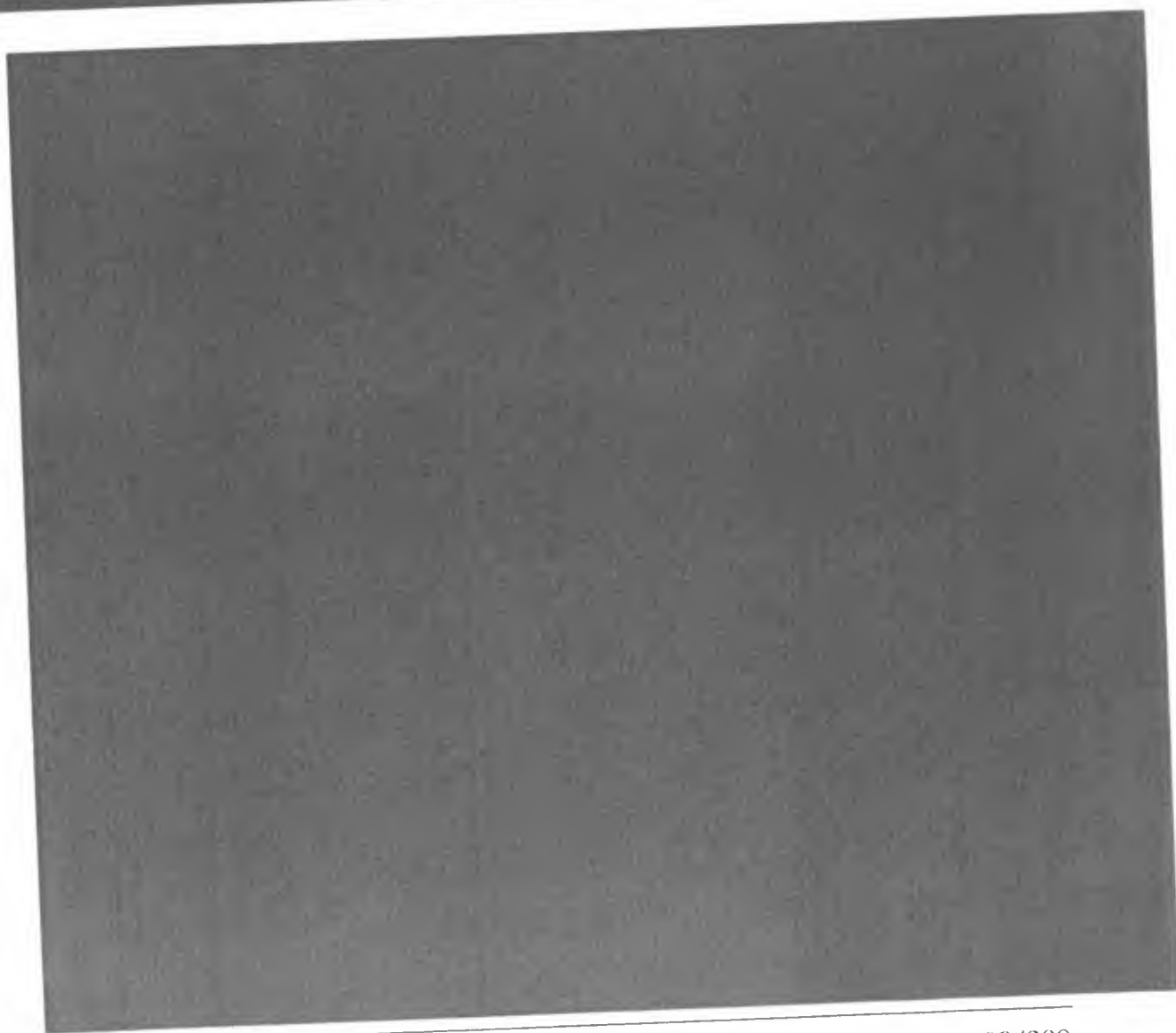
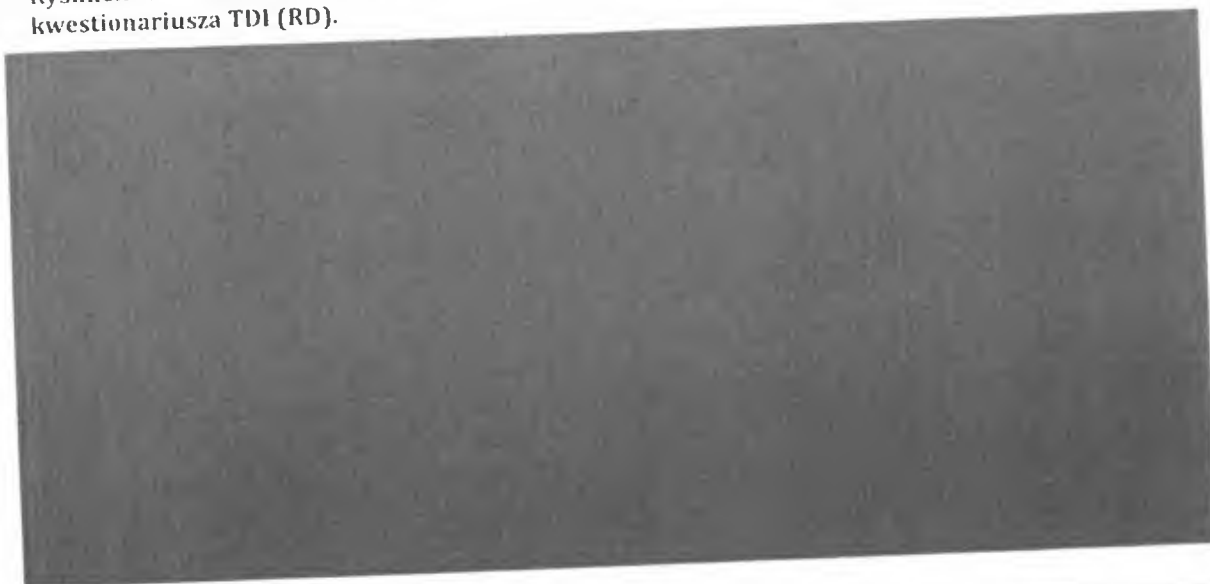
Tabela 32. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI.

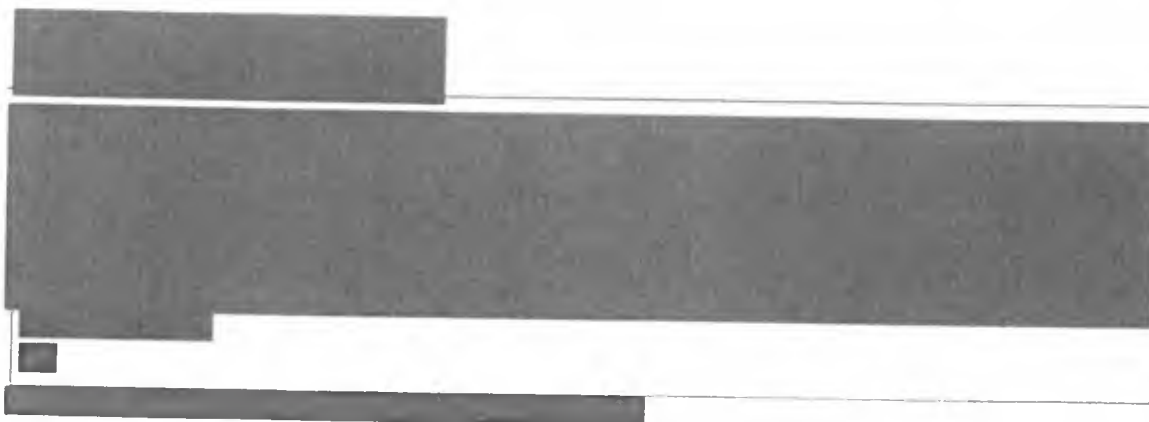
[Redacted Table]

Rysunek 16. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI (RR).

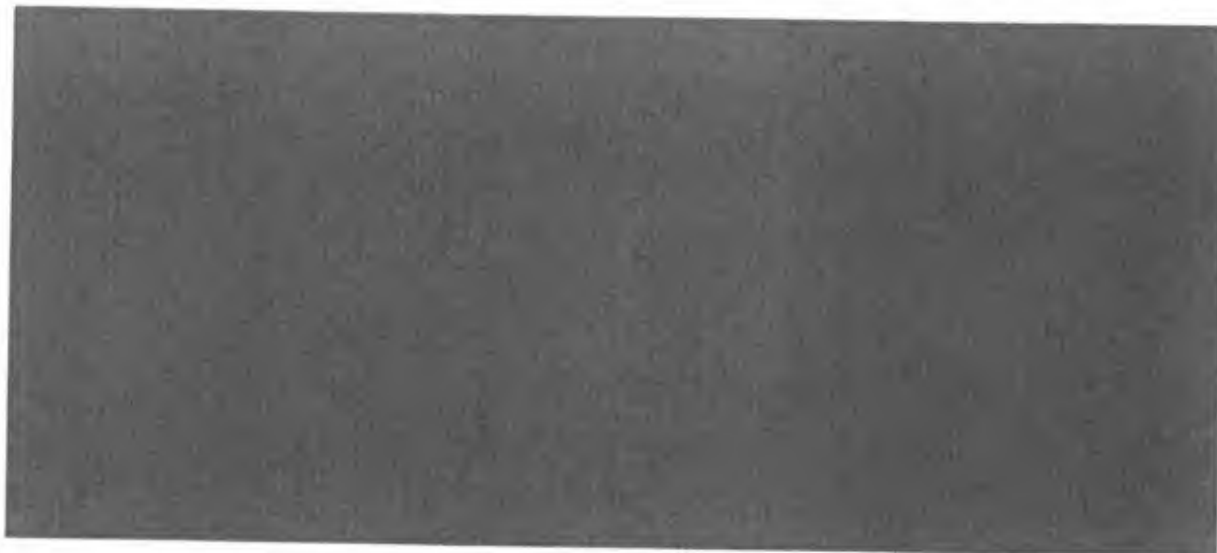


Rysunek 17. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI (RD).

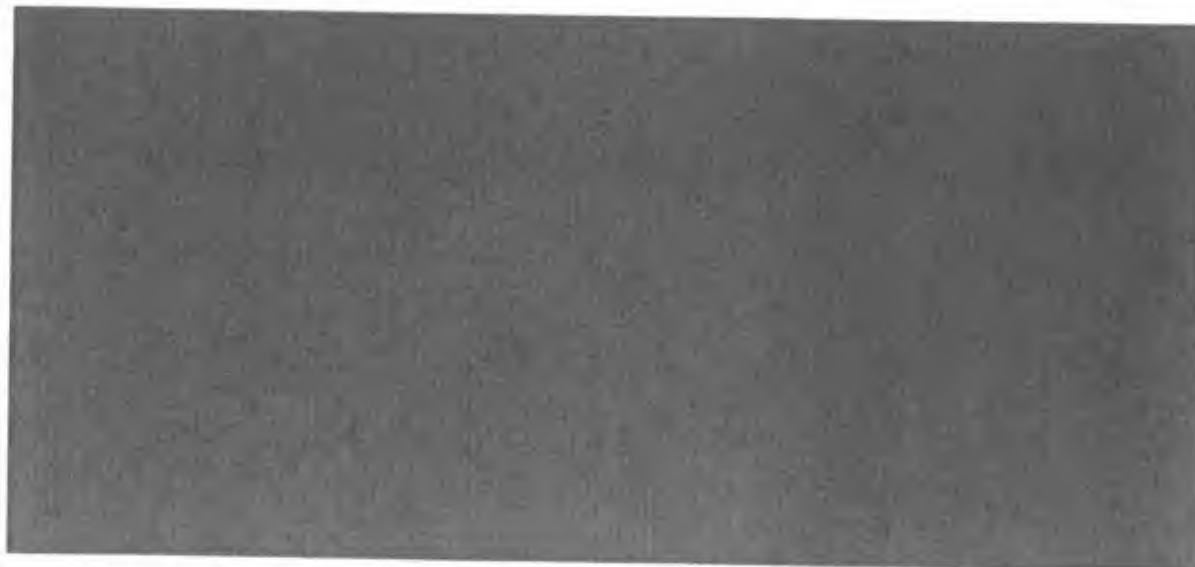




Rysunek 18. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (RR).



Rysunek 19. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (RD).



5.1.5 Objawy POChP

5.1.5.1 Ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I

Objawy POChP w badaniu ACCORD I oceniano przy pomocy kwestionariusza *COPD Nighttime Symptoms Questionnaire* (opis stosowanej skali w poniższej tabeli).

Stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania nocnych objawów POChP w porównaniu do stosowania placebo (duszność MD=-0,31 pkt [95%CI: -0,52; -0,10], p=0,003; kaszel MD=-0,46 pkt [95%CI: -0,73; -0,19], p=0,0008; produkcja płwociny MD=-0,42 pkt [95%CI: -0,61; -0,23], p<0,0001; świszczący oddech MD=-0,53 pkt [95%CI: -0,78; -0,28], p<0,0001).

W badaniu ACCORD I w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów nocnych na aktywność (duszność w ciągu ostatnich 12 godzin MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,41; -0,09], p=0,002; kaszel w czasie snu w nocy MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,30; 0,02], p=0,08 – wynik nieistotny statystycznie) i sen (objawy oddechowe MD=-0,18 pkt [95%CI: -0,30; -0,06], p=0,003), a także mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów porannych (nasilenie duszności w pierwszej godzinie po obudzeniu MD=-0,23 pkt [95%CI: -0,37; -0,09], p=0,002; wpływ duszności na poranne czynności MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,38; -0,12], p=0,0003).

Produkcja płwociny była istotnie statystycznie mniejsza w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd niż w grupie placebo (produkcja w ciągu nocy MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,24; -0,004], p=0,04; produkcja w ciągu 24 godzin MD=-0,18 pkt [95%CI: -0,31; -0,05], p=0,006).

Tabela 34. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I.

	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Częstości występowania objawów nocnych*			
Duszność	190/185	-0,31 [-0,52; -0,10]	0,003
Kaszel	190/185	-0,46 [-0,73; -0,19]	0,0008
Produkcja płwociny	190/185	-0,42 [-0,61; -0,23]	<0,0001
Świszczący oddech	190/185	-0,53 [-0,78; -0,28]	<0,0001
Nasilenie i wpływ objawów nocnych na aktywność**			
Duszność (w ciągu ostatnich 12 godzin)	190/185	-0,25 [-0,41; -0,09]	0,002
Kaszel (w czasie snu w nocy)	190/185	-0,14 [-0,30; 0,02]	0,08
Nasilenie i wpływ objawów nocnych na sen***			
Objawy oddechowe	190/185	-0,18 [-0,30; -0,06]	0,003

	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Nasilenie i wpływ objawów porannych			
Nasilenie duszności w pierwszej godzinie po obudzeniu**	190/185	-0,23 [-0,37; -0,09]	0,002
Wpływ duszności na poranne czynności†	190/185	-0,25 [-0,38; -0,12]	0,0003
Produkcja płwociny††			
Produkcja w ciągu nocy	190/185	-0,12 [-0,24; -0,004]	0,04
Produkcja w ciągu 24 godzin	190/185	-0,18 [-0,31; -0,05]	0,006

* Częstości oszacowano jako średnia dobową w ciągu ponad 1-tygodniowego okresu (0 – nigdy, 4 - ≥7 razy);

** Średnia dobową nasilenia i wpływu: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim utrudniające normalną aktywność);

*** Średnia dobową nasilenia i wpływu: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim powodujące brak snu);

† Średnia dobową ograniczenia codziennych czynności: 0 – brak, 4 – objawy o nasileniu ciężkim w znacznym stopniu utrudniające poranne czynności);

†† Średnia dobową w ciągu ponad 1-tygodniowego okresu: 0 – brak, 3 – >1 łyżka stołowa).

Rysunek 20. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – częstości występowania objawów nocnych (MD).

Rysunek 21. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów nocnych na aktywność (MD).



Rysunek 22. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów nocnych na sen (MD).



Rysunek 23. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów porannych (MD).



Rysunek 24. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – produkcja plwociny (MD).



5.1.5.2 Ocena objawów POChP w badaniu ATTAIN

W badaniu ATTAIN oceniano odsetki dni z poszczególnymi nocnymi i porannymi objawami POChP.

Stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem odsetka dni z nocnymi i porannymi objawami POChP w porównaniu do stosowania placebo

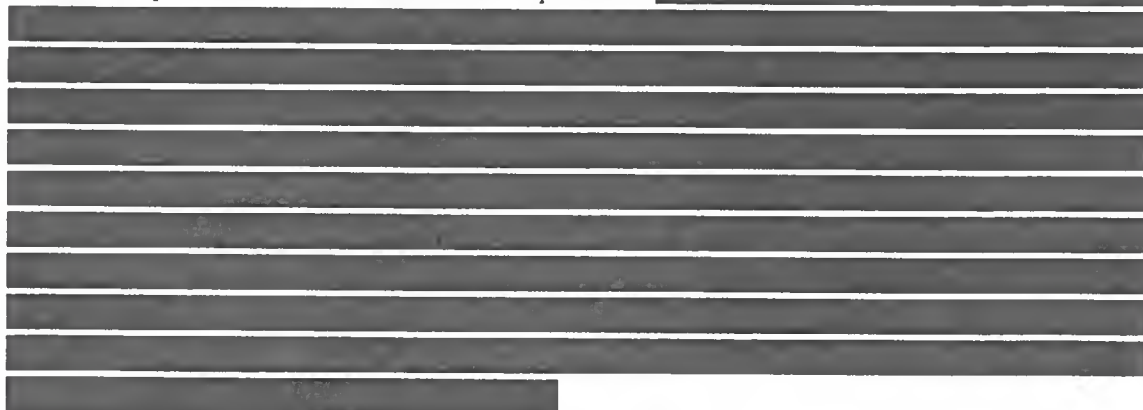


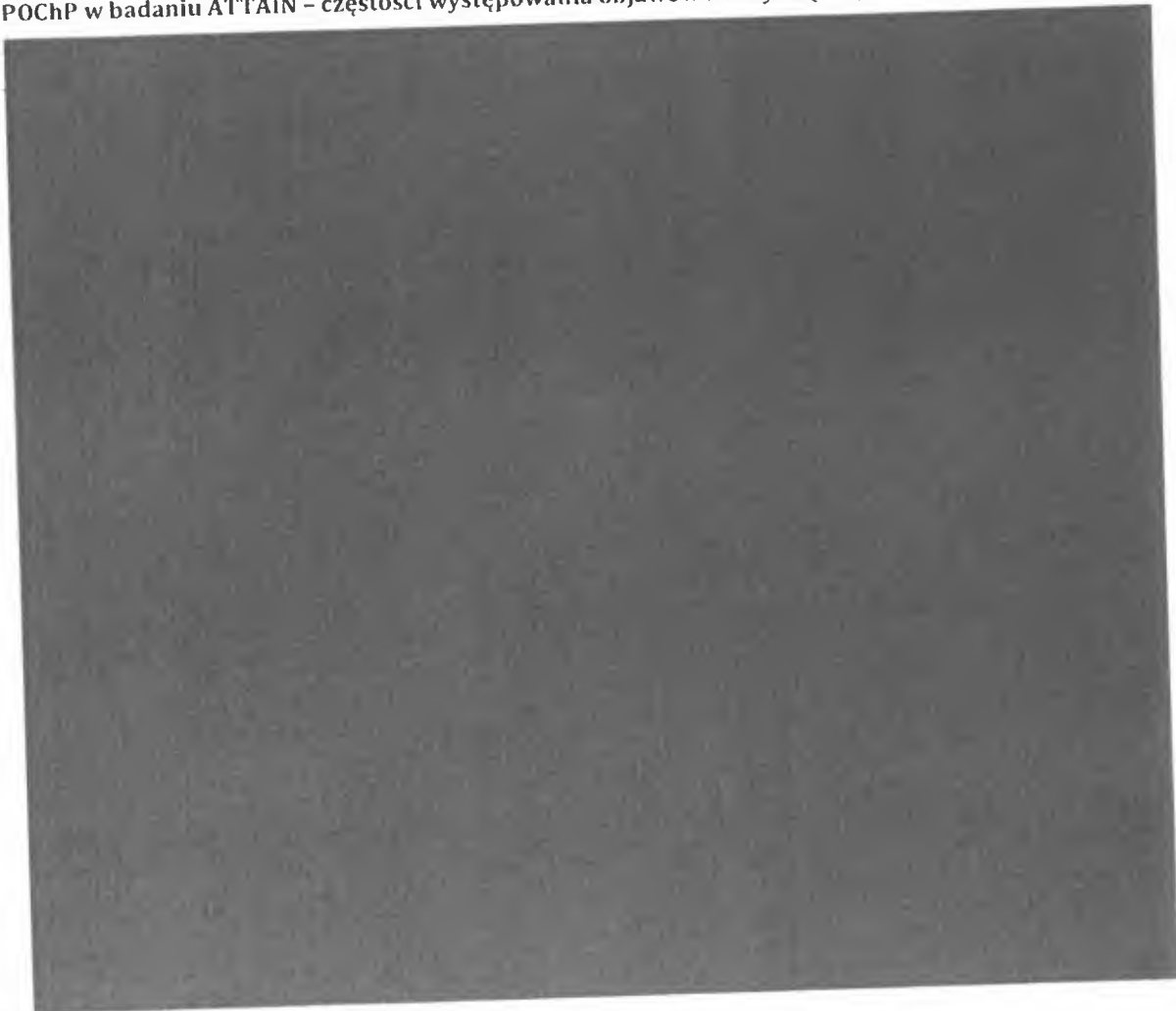
Tabela 35. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN.

	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Objawy nocne			
Jakiegokolwiek objawy POChP w ciągu badania	269/273	-7,20 [-10,72; -3,68]	<0,0001
Uczucie duszności	269/273	-7,00 [-11,67; -2,33]	0,003
Kaszel	269/273	-7,00 [-11,53; -2,47]	0,002
Odkasztuszanie flegmy lub śluzu	269/273	-8,00 [-13,02; -2,98]	0,002
Ucisk w klatce piersiowej lub zator	269/273	-4,60 [-8,77; -0,43]	0,03

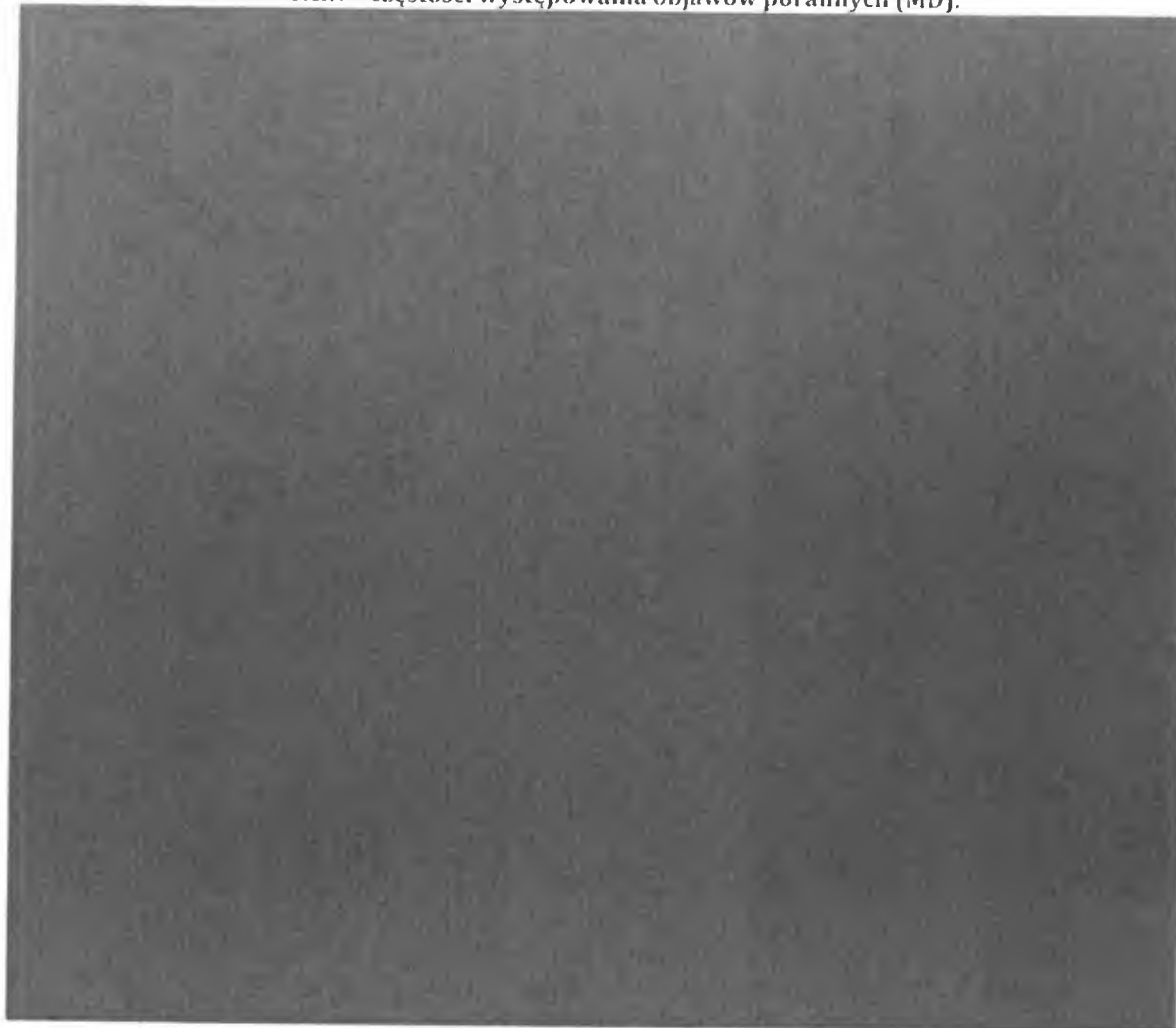
	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Świszczący oddech	269/273	-2,90 [-7,28; 1,48]	ns
Objawy poranne			
Jakiegokolwiek objawy POChP w ciągu badania	269/273	-5,80 [-8,91; -2,69]	0,0003
Uczucie duszności	269/273	-7,00 [-11,74; -2,26]	0,004
Kaszel	269/273	-5,40 [-9,36; -1,44]	0,008
Odkasztywanie śluzu lub śluzu	269/273	-8,60 [-12,91; -4,29]	<0,0001
Ucisk w klatce piersiowej lub zator	269/273	-5,90 [-10,21; -1,59]	0,007
Świszczący oddech	269/273	-4,30 [-8,76; 0,16]	0,06

*wartości wyrażone w procentach.

Rysunek 25. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN – częstości występowania objawów nocnych (MD).

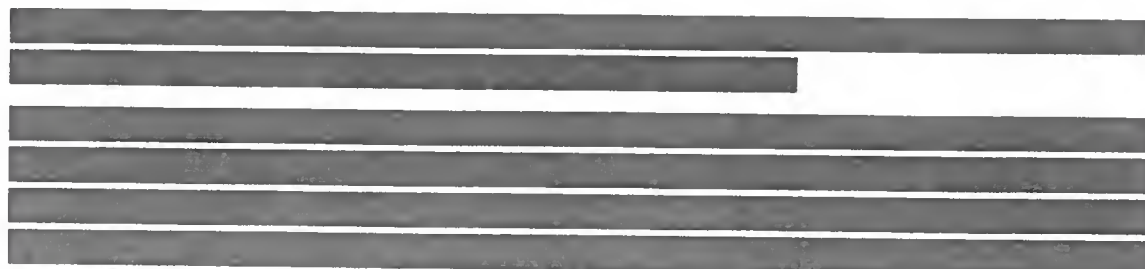


Rysunek 26. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN – częstości występowania objawów porannych (MD).



5.2 Bromek aklidyny vs bromek tiotropium

Ze względu na ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania bromku aklidyny z bromkiem tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 19 randomizowanych badań klinicznych (2 badania aklidyna vs placebo oraz 17 badań tiotropium vs placebo).



5.2.1 Parametry spirometryczne

5.2.1.1 Wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wartościach FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) interwencja vs placebo po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej, oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 12 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (-0,01 l [95%CrI: -0,05; 0,04], p=ns).

W celu zbadania wpływu różnic w metodyce oraz charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych badań, wyniki metaanalizy sieciowej zostały dostosowane do odsetków chorych stosujących leczenie skojarzone kortykosteroidami oraz chorych, dla których dozwolone było stosowania LABA, a także początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej. Wyniki z dostosowaniem i bez są porównywalne i prowadzą do spójnych wniosków, co sugeruje brak wpływu stosowania kortykosteroidów, dopuszczenia stosowania LABA oraz początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej w badaniach na wynik końcowy.

Tabela 36. Wyniki poszczególnych badań dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (I) - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Covelli 2005	0,184 (0,037)	
Casaburi 2000	0,150 (0,014)	
Niewoelner 2005	0,100 (0,010)	
Moita 2008	0,102 (0,031)	
Chan 2007	0,100 (0,020)	
Verkindre 2006	0,110 (0,040)	
Casaburi 2002	0,114 (0,015)	
Donohue 2010	0,140 (0,018)	
GLOW2	0,083 (0,019)	
ACCORD I		0,124 (0,020)
ACCORD II*		0,072 (0,023)
ATTAIN		0,099 (0,020)

* wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie 1.1.

Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach.

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,12 (0,10; 0,14), >99%	
Aklidinium	0,11 (0,07; 0,15), >99%	-0,01 (-0,05; 0,04), 39%

Wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).

Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).

Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).

5.2.1.2 Wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wartościach FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) interwencja vs placebo po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupie bromku akliidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 24 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (0,02 l [95%CrI: -0,05; 0,08], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek akliidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 72%.

W celu zbadania wpływu różnic w metodyce oraz charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych badań, wyniki metaanalizy sieciowej zostały dostosowane do odsetków chorych stosujących leczenie skojarzone kortykosteroidami oraz chorych, dla których dozwolone było stosowanie LABA, a także początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej. Wyniki z dostosowaniem i bez są porównywalne i prowadzą do spójnych wniosków, co sugeruje brak wpływu stosowania kortykosteroidów, dopuszczenia stosowania LABA oraz początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej w badaniach na wynik końcowy.

Tabela 41. Wyniki poszczególnych badań dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tygodniach (l) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Niewoehner 2005	0,100 (0,013)	
UPLIFT	0,090 (0,007)	
Casaburi 2002	0,123 (0,018)	
Brusasco 2003	0,120 (0,019)	
Donohue 2002	0,137 (0,020)	
Donohue 2010	0,140 (0,014)	
GLOW2	0,084 (0,022)	
ATTAIN		0,128 (0,022)

Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (l) po 24 tygodniach.

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,11 (0,08; 0,15), >99%	
Aklidinium	0,13 (0,07; 0,19), >99%	0,02 (-0,05; 0,08), 72%

Wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (l) po 24 tygodniach (po



[Redacted]

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,11 (0,10; 0,12), >99%	
Aklidinium	0,13 (0,08; 0,17), >99%	0,02 (-0,03; 0,06), 78%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).



Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



5.2.1.3 Szczytowa wartość FEV₁ po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w szczytowych wartościach FEV₁ (I) interwencja vs placebo po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 46. Wyniki poszczególnych badań dla szczytowej wartości FEV₁ po 12 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
---------	-------------------------------------	-------------------------------------

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Niewoehner 2005	0,170 (0,010)	
Casaburi 2000	0,230 (0,010)	
Casaburi 2002	0,210 (0,010)	
Covelli 2005	0,265 (0,040)	
Verkindre 2006	0,210 (0,040)	
GLOW2	0,142 (0,020)	
ACCORD I		0,192 (0,023)
ACCORD II*		
ATTAIN		0,190 (0,021)

* wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie 1.1.

Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 12 tygodniach.

Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).

Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 12 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).

Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).

5.2.1.4 Szczytowa wartość FEV₁ po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w szczytowych wartościach FEV₁ (l) interwencja vs placebo po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

Tabela 51. Wyniki poszczególnych badań dla szczytowej wartości FEV₁ po 24 tygodniach (l) - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Niewoehner 2005	0,170 (0,090)	
Casaburi 2002	0,210 (0,010)	
Brusasco 2003	0,220 (0,020)	
Vogelmeier 2008	0,170 (0,040)	
Donohue 2002	0,244 (0,024)	
Donohue 2010	0,180 (0,038)	
GLOW2	0,120 (0,022)	
ATTAIN		0,209 (0,024)

Tabela 52. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 24 tygodniach.



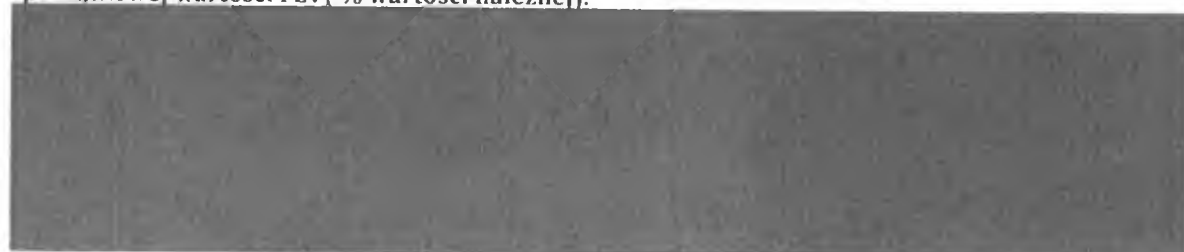
Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).



Tabela 54. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).



Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV₁ (l) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



5.2.2 Jakość życia wg kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Kwestionariusz *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) służy do oceny jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera pytania podzielone na

trzy podstawowe grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie codzienne. Poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisana jest liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Minimalną liczbą punktów możliwą do uzyskania w kwestionariuszu jest 0, zaś maksymalną 100. Dla kwestionariusza SGRQ poprawę jakości życia odzwierciedla spadek wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową.²⁹

5.2.2.1 Wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wynikach kwestionariusza SGRQ interwencja vs placebo po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach była porównywalna (-1,00 pkt [95%CrI: -2,81; 0,80], p=ns)]. Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 86%.

W żadnym z badań raportujących ten punkt końcowy nie było dozwolone stosowanie LABA. Wyniki z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz wpływu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej.

Tabela 56. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
TIPHON	-3,51 (1,30)	
Verkindre 2006	-6,50 (2,80)	
Donohue 2010	-1,10 (0,85)	
GLOW2	-2,84 (0,97)	
ACCORD I		-2,5 (1,10)
ACCORD II*		-1,10 (1,38)
ATTAIN		-3,97 (0,96)

* wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie 1.1.

Tabela 57. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.

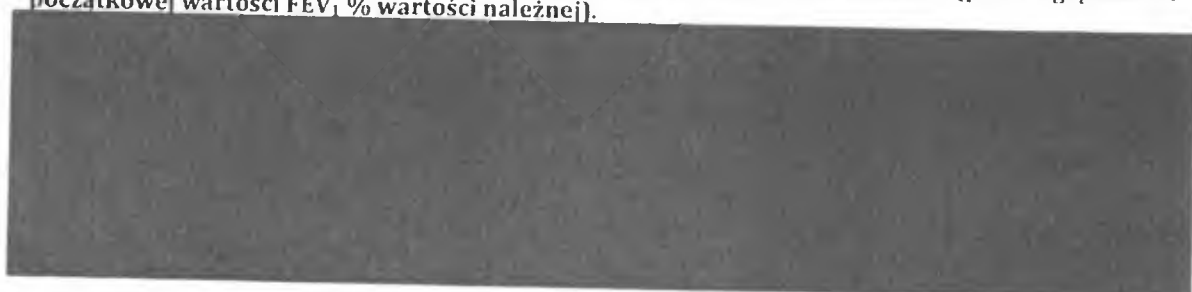
Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	-2,34 (-3,45; -1,23), >99%	
Aklidinium	-3,34 (-4,77; 1,93), >99%	-1,00 (-2,81; 0,80), 86%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 58. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).



Tabela 59. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



5.2.2.2 Wynik kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wynikach kwestionariusza SGRQ interwencja vs placebo po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach była większa niż w grupie bromku tiotropium 18 µg/d, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej [-2,14 pkt [95%CrI: -4,42; 0,13], p=ns]. Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 97%.

Wyniki z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz z wykluczeniem badań dopuszczających stosowanie LABA są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej. Po uwzględnieniu wpływu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej bromek aklidyny 400 µg/2xd okazał się bardziej skuteczny niż bromek tiotropium 18 µg/d.

Tabela 60. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
TIPHON	-3,51 (1,30)	
UPLIFT	-2,86 (0,40)	
Casaburi 2002	-3,08 (0,93)	
Vogelmeier 2008	-2,09 (1,20)	
Brusasco 2003	-2,70 (0,99)	
Donohue 2002	-2,71 (1,20)	
Donohue 2010	-1,00 (0,65)	
GLOW2	-2,52 (1,11)	
ATTAIN		-4,63 (1,13)

Tabela 61. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	-2,50 (-3,02; -1,96), >99%	
Aklidinium	-4,63 (-6,85; -2,42), >99%	-2,14 (-4,42; 0,13), 97%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 62. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).

Tabela 63. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).

Tabela 64. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



5.2.2.3 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ (zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową) po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

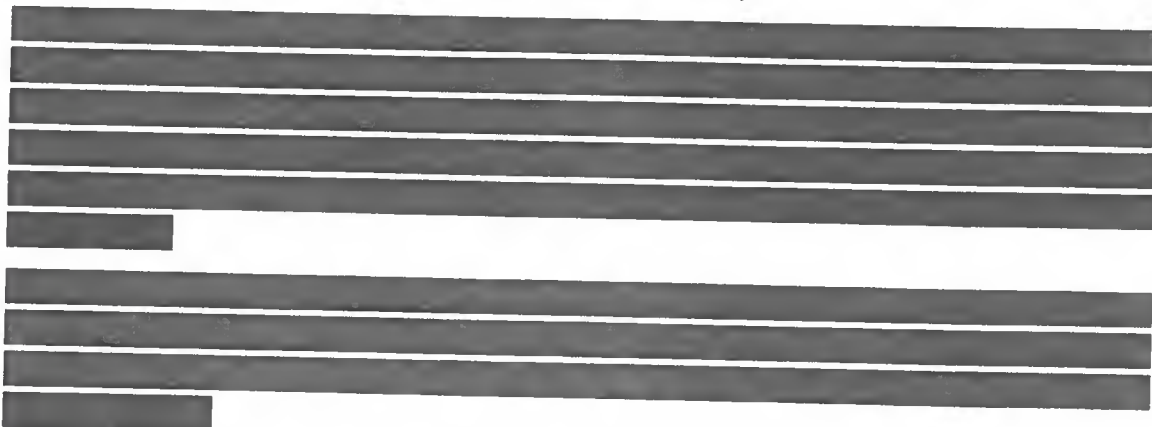
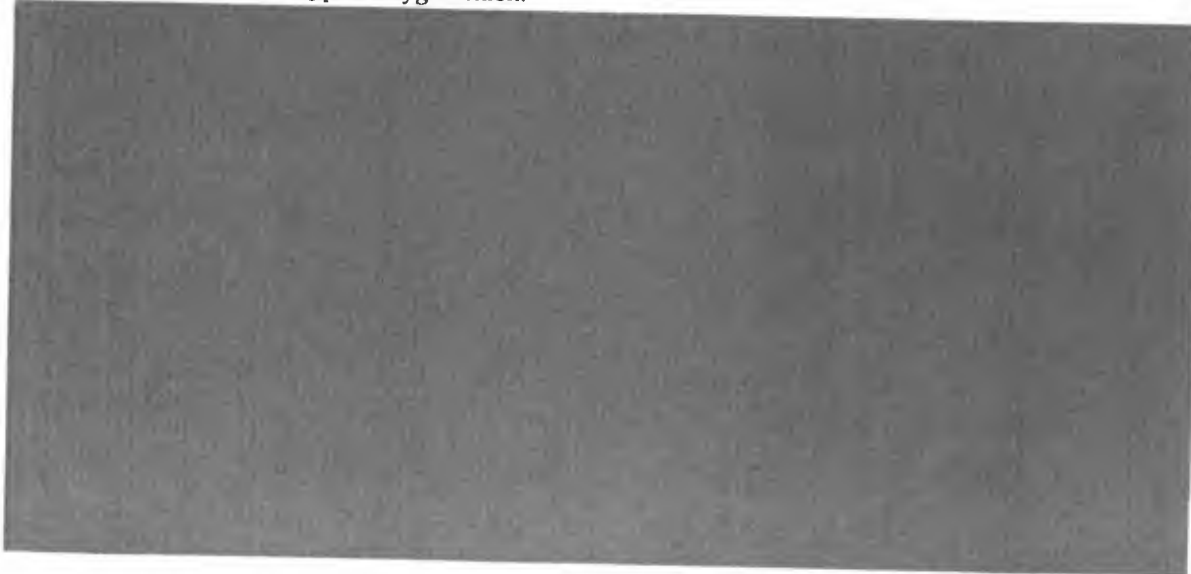
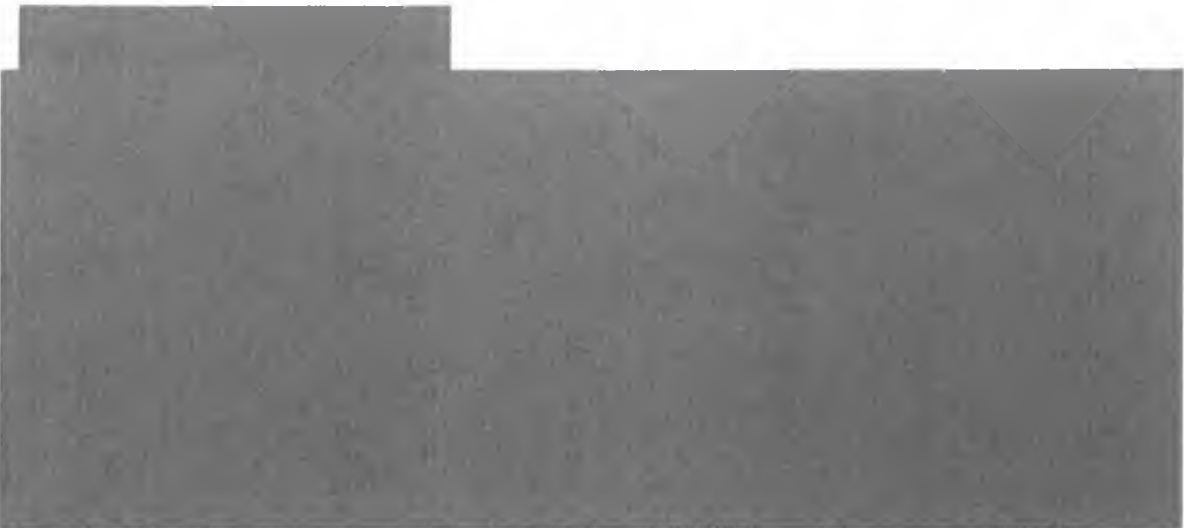


Tabela 65. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.





wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie I.1.

Tabela 66. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.

5.2.2.4 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ (zmniejszenie wyniku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową) po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

Tabela 67. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.



Tabela 68. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.

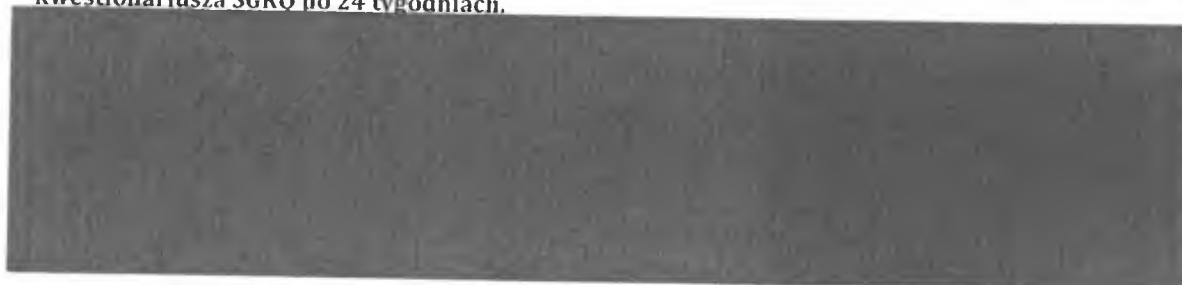


Tabela 69. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).



Tabela 70. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA)



Staly model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

5.2.3 Ocena duszności wg kwestionariusza Transition Dyspnea Index (TDI)

Kwestionariusz *Transition Dyspnea Index* (TDI) służy do oceny zmian nasilenia duszności i składa się z trzech domen. Zakres wyników możliwych do uzyskania w kwestionariuszu TDI wynosi od -3 (największe pogorszenie) do +3 (największa poprawa) dla każdej z domen (-9 do +9 dla wartości końcowej). Dla kwestionariusza TDI poprawę duszności odzwierciedla wzrost wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową.³⁰

5.2.3.1 Wynik kwestionariusza TDI po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wynikach kwestionariusza TDI interwencja vs placebo po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach była zbliżona (0,16 pkt [95%CrI: -0,31; 0,63], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 74%.

W żadnym z badań raportujących ten punkt końcowy nie było dozwolone stosowanie LABA. Wyniki z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz wpływu początkowej wartości FEV₁ % wartości są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej.

Tabela 71. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Verkindre 2006	1,28 (0,89)	
Casaburi 2002	0,95 (0,18)	
Donohue 2010	0,72 (0,22)	
GLOW2	0,26 (0,30)	
ACCORD I		1,00 (0,31)
ACCORD II*		1,00 (0,36)
ATTAIN		0,88 (0,27)

* wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie I.1.

Tabela 72. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,77 (0,53; 1,02), >99%	
Aklidinium	0,93 (0,53; 1,33), >99%	0,16 (-0,31; 0,63), 74%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 73. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).



Tabela 74. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



5.2.3.2 Wynik kwestionariusza TDI po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono różnice w wynikach kwestionariusza TDI interwencja vs placebo po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

W grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach była zbliżona (0,08 pkt [95%CrI: -0,53; 0,69]). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 60%.

W żadnym z badań raportujących ten punkt końcowy nie było dozwolone stosowanie LABA. Wyniki z uwzględnieniem wpływu odsetków chorych stosujących kortykosteroidy oraz wpływu początkowej wartości FEV₁ % wartości są spójne z wynikiem końcowym metaanalizy sieciowej.

Tabela 75. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (SE)	Aklidinium, różnica vs placebo (SE)
Casaburi 2002	0,84 (0,17)	
ATTAIN		1,00 (0,29)
Brusasco 2003	1,10 (0,30)	
Donohue 2002	1,02 (0,40)	
Donohue 2010	0,87 (0,23)	
GLOW2	0,94 (0,30)	

Tabela 76. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.

Interwencja	Komparator	
	Placebo, wartość (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, wartość (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,92 (0,70; 1,13), >99%	
Aklidinium	1,00 (0,43; 1,57), >99%	0,08 (-0,53; 0,69), 60%

Staly model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 77. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).

Tabela 78. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).

5.2.3.3 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI (zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową) po 12 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

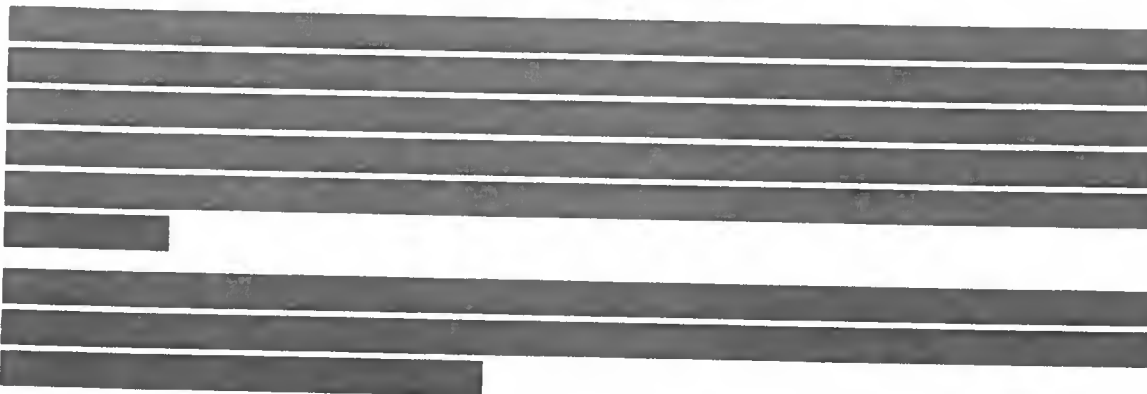
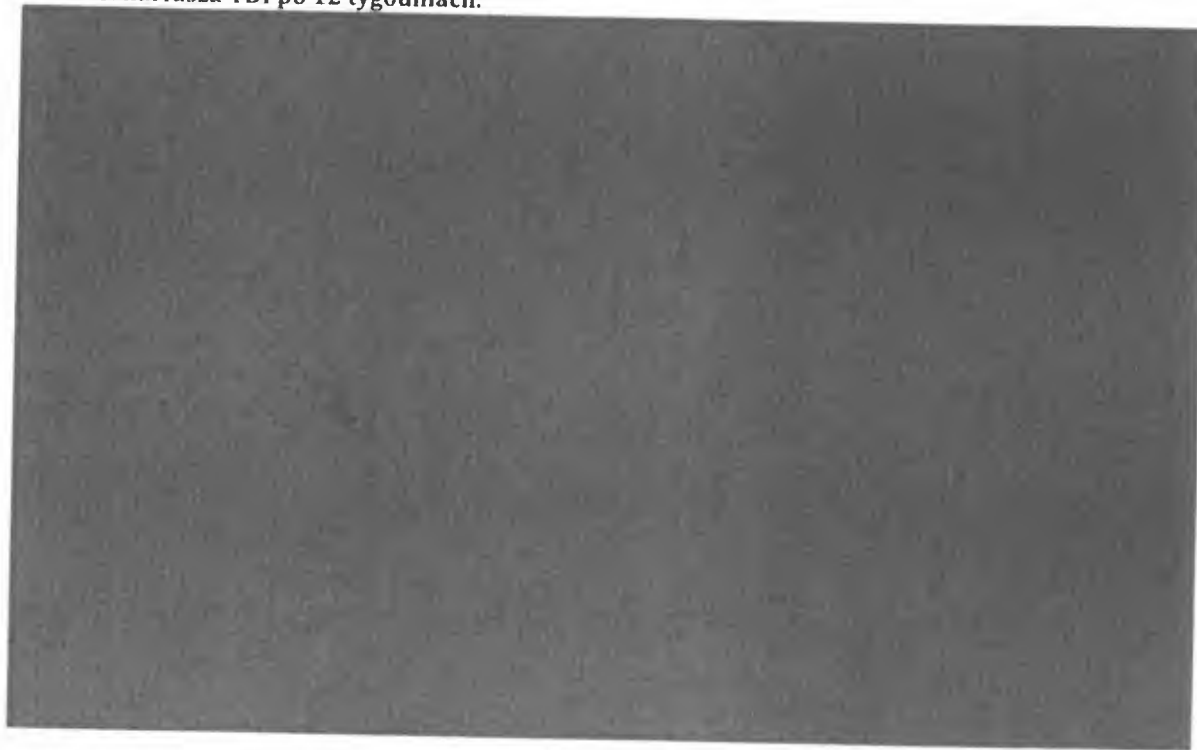
The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 79. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.

The table content is completely redacted with a large black block.

[REDACTED]

Tabela 80. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.

[REDACTED]

5.2.3.4 Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI (zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową) po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej.

[REDACTED]

Tabela 81. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.

[REDACTED]

Badanie		Placebo	Tiotropium	Aklidinium
ATTAIN				
	%	43%		55%
Donohue 2010	n	196	241	
	N	418	415	
	%	47%	58%	

Tabela 82. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.

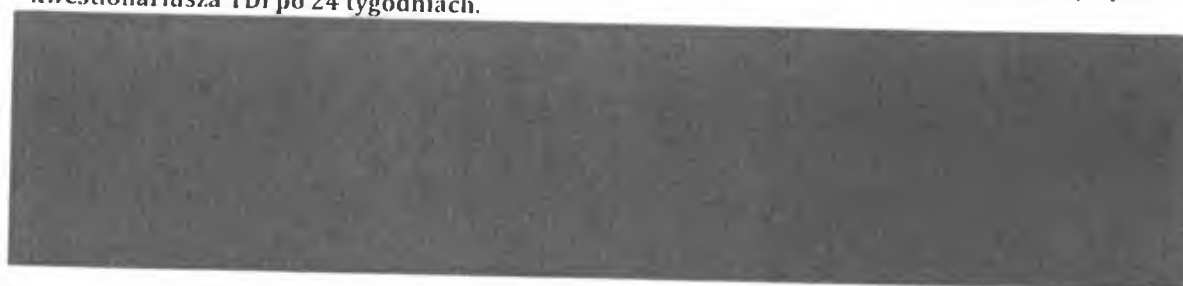


Tabela 83. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).



Tabela 84. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej).



Badanie		Czas trwania badania	Placebo	Tiotropium	Aklidinium
GLOW2	Liczba pacjentolat		174	186	
	Liczba zdarzeń/pacjentorok		1,49	1,06	
	Liczba zdarzeń	52	185	152	
ACCORD I	Liczba pacjentolat		231	237	
	Liczba zdarzeń/pacjentorok		0,80	0,64	
	Liczba zdarzeń	14	24		17
ACCORD II*	Liczba pacjentolat		38		40
	Liczba zdarzeń/pacjentorok		0,63		0,43
	Liczba zdarzeń				
ATTAIN	Liczba pacjentolat				
	Liczba zdarzeń/pacjentorok				
	Liczba zdarzeń				
Donohue 2010	Liczba pacjentolat		165	180	
	Liczba zdarzeń/pacjentorok		0,72	0,53	
	Liczba zdarzeń	26	118	95	
Dusser 2006	Liczba pacjentolat		442	437	
	Liczba zdarzeń/pacjentorok		2,41	1,57	
	Liczba zdarzeń	48	1065	686	

[REDACTED]

Tabela 86. Wyniki metaanalizy sieciowej - częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok - RR (95%CrI).

[REDACTED]

Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej - częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - RR (95%CrI).

[REDACTED]

Tabela 88. Wyniki metaanalizy sieciowej - częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - RR (95%CrI).

[REDACTED]

Tabela 89. Wyniki metaanalizy sieciowej - częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej) - RR (95%CrI).

5.2.4.2 Odsetek chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej w postaci parametru OR (95%CrI).

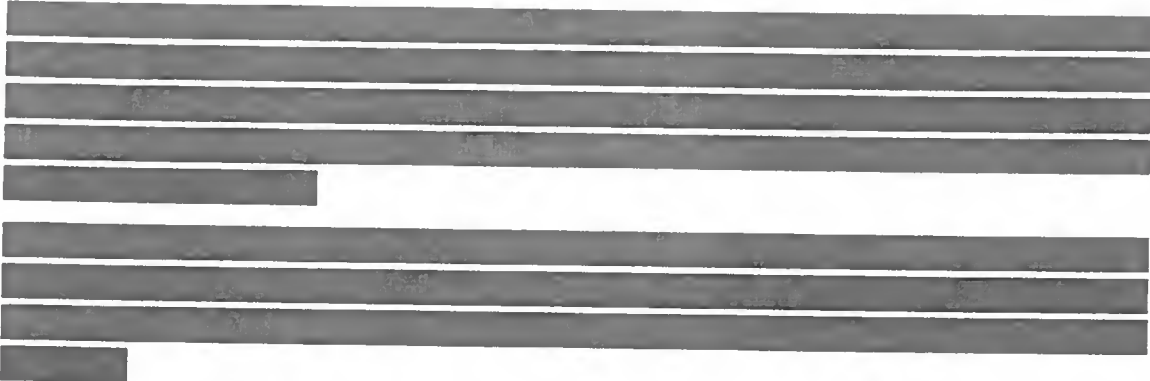


Tabela 90. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni.

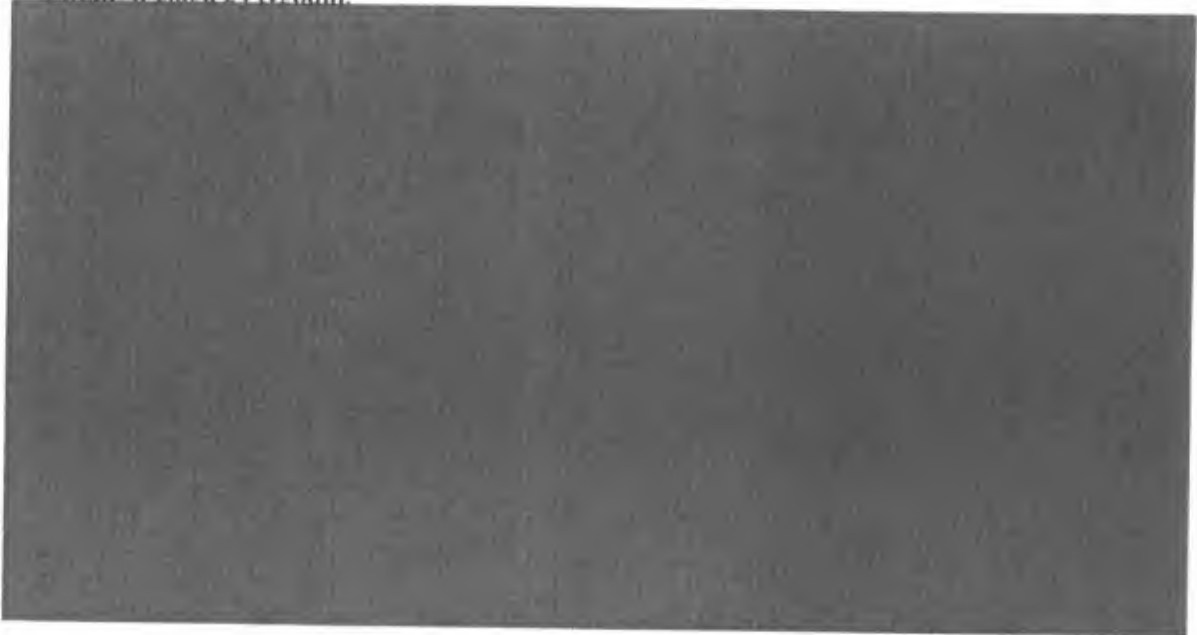


Tabela 91. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni - OR (95%CrI).



Tabela 92. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego



[Redacted]

Interwencja	Komparator	
	Placebo, OR (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, OR (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,79 (0,68; 0,90), 98%	
Aklidinium	0,63 (0,40; 0,99), 98%	0,81 (0,50; 1,29), 82%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) – OR (95%CrI)



Tabela 94. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należytnej) – OR (95%CrI).



5.2.5 Stosowanie leków doraźnych

5.2.5.1 Stosowanie leków doraźnych w ciągu 12 tygodni

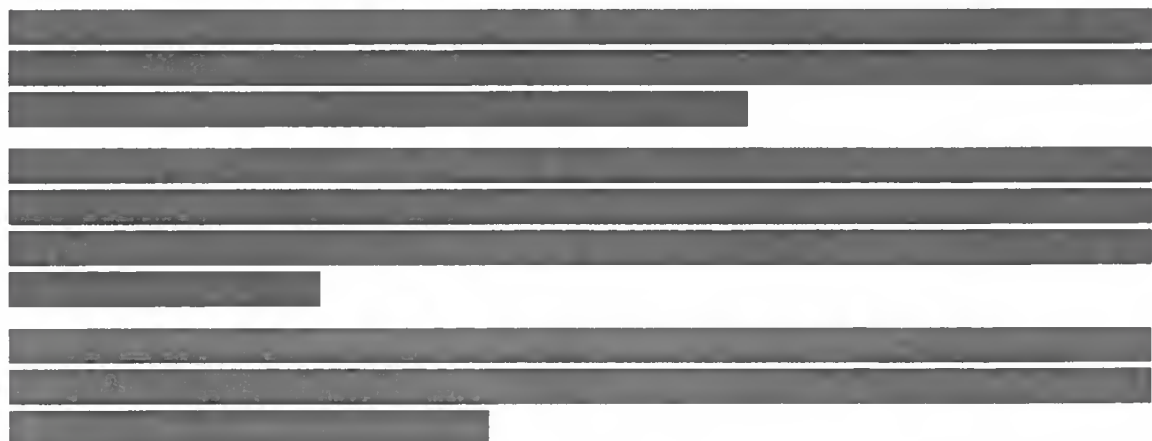


Tabela 95. Wyniki poszczególnych badań dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 12 tygodni - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.



Tabela 96. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 12 tygodni.



5.2.5.2 Stosowanie leków doraźnych w ciągu 24 tygodni

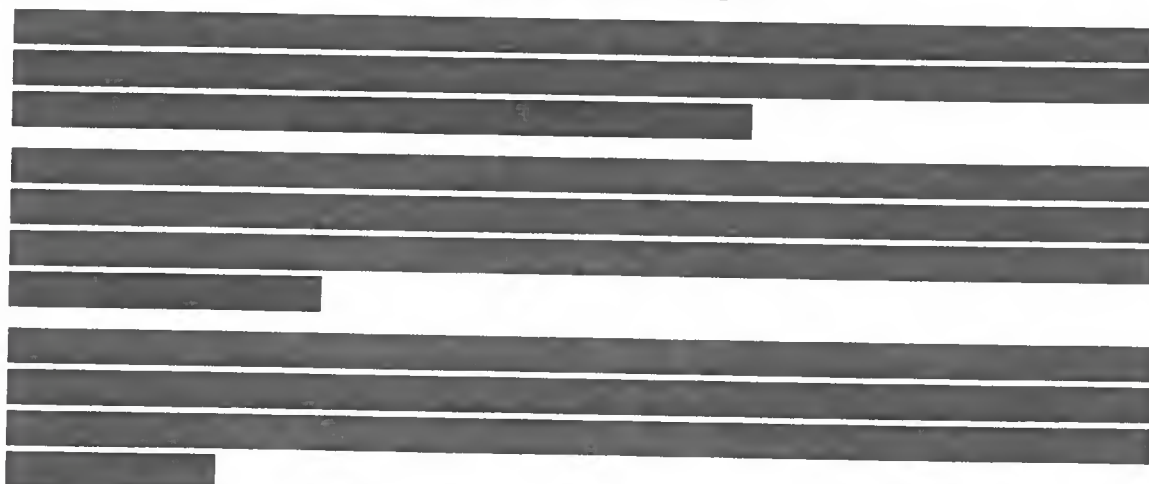


Tabela 97. Wyniki poszczególnych badań dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 24 tygodni - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.





Tabela 98. Wyniki metaanalizy sieciowej - różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 24 tygodni.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią POChP (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci POChP, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ocenę bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z placebo przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych: ACCORD I i ATTAİN, dla których okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 i 24 tygodnie.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania bromku aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (brak opublikowanych badań porównujących oba leki przez >6 tygodni), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 19 włączonych badań (jak dla analizy skuteczności). W analizie wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę (opis metod metaanalizy sieciowej przedstawiono w aneksie 13.4).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki pozostałych trzech opublikowanych badań randomizowanych (Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012) przedstawiono osobno w rozdziale 7 z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.³¹

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{32,33}

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu bromku aklidyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.³⁴

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zgony.

W badaniach ACCORD I i ATTAIN analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W analizie przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd vs placebo. W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych w którejkolwiek z grup oraz inne zdarzenia uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych.

Do analizy bezpieczeństwa w większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W 4 badaniach (Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002) nie określono populacji, w której oceniano bezpieczeństwo.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, bezpieczeństwo bromku aklidyny oceniano także na podstawie badań o niższej wiarygodności (badania długoterminowe, niekontrolowane lub porównujące stosowanie różnych dawek leku; patrz rozdział 7.4).

6.1 Bromek aklidyny vs placebo

Do analizy bezpieczeństwa w badaniach ACCORD I i ATTAIN włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Mediana czasu obserwacji w badaniach wynosiła odpowiednio 12 i 24 tygodnie.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniach ACCORD I i ATTAIN dla bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd i placebo. W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych w którejkolwiek z grup oraz inne zdarzenia uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych.

Tabela 99. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo - zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	ZN po rozpoczęciu stosowania leczenia łącznie, * n (%)	ZN związane z leczeniem łącznie, * n (%)	Ciężkie ZN łącznie, * n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Zaostrzenia POChP powodujące przerwanie leczenia, * n (%)	ZN inne niż zaostrzenia POChP powodujące przerwanie leczenia, * n (%)	Zgony, n (%)
ACCORD I								
ACL	190	85 (45)						1 (1)
PLA	186	97 (52)						0 (0)
ATTAIN								
ACL	269	144 (54)						1 (<1)
PLA	273	156 (57)						1 (<1)

ACL - aklidyny; PLA - placebo; * dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Tabela 100. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo - poszczególne zdarzenia niepożądane cz.1.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zaostrzenia POChP, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Katar, n (%)	Biegunka, n (%)	Zapalenie oskrzeli, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
ACCORD I								
ACL	190	14 (7)	3 (2)	3 (2)	bd	4 (2)	0 (0)	bd
PLA	186	23 (12)	4 (2)	2 (1)	bd	3 (2)	4 (2)	bd
ATTAIN								
ACL	269	38 (14)	33 (12)	30 (11)	9 (3)	8 (3)	7 (3)	7 (3)
PLA	273	56 (21)	22 (8)	23 (8)	7 (3)	3 (1)	6 (2)	9 (3)

ACL - aklidyny; PLA - placebo.

Tabela 101. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane cz.2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Kaszel, n (%)	Ból zęba, n (%)	Ból pleców, n (%)	Grypa, n (%)	Ból stawów, n (%)	Infekcje układu moczowego, n (%)	Niestrawność, n (%)
ACCORD I								
ACL	190	4 (2)	bd	3 (2)	bd	5 (3)	3 (2)	bd
PLA	186	5 (3)	bd	1 (1)	bd	1 (1)	4 (2)	bd
ATTAIN								
ACL	269	7 (3)	6 (2)	5 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
PLA	273	5 (2)	1 (<1)	10 (4)	6 (2)	6 (2)	2 (1)	6 (2)

ACL – aklidyny; PLA – placebo.

Tabela 102. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane cz.3.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Duszność, n (%)	Ból gardła, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Bezsenność, n (%)	Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	Nudności, n (%)	Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, n (%)	Suchość w ustach, n (%)
ACCORD I									
ACL	190	5 (3)	4 (2)	4 (2)	3 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	bd
PLA	186	6 (3)	3 (2)	4 (2)	6 (3)	7 (4)	4 (2)	1 (1)	bd
ATTAIN									
ACL	269	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (<1)
PLA	273	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (<1)

ACL – aklidyny; PLA – placebo.

Tabela 103. Analiza bezpieczeństwa akliidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

[Redacted content]

Tabela 104. Analiza bezpieczeństwa akliidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Duszność, * n (%)	Kaszel, * n (%)	Ból gardła, * n (%)	Zmęczenie, * n (%)	Ból głowy, * n (%)	Bezsenność, * n (%)	Zaostrzenia POChP, * n (%)
ACCORD I								
ACL	190	■	■	■	■	■	■	bd
PLA	186	■	■	■	■	■	■	bd
ATTAIN								
ACL	269	■	■	■	■	■	■	1 (<1)
PLA	273	■	■	■	■	■	■	3 (1)

ACL - akliidyny; PLA - placebo; * dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Tabela 105. Analiza bezpieczeństwa akolidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2.

Badanie, grupa	Liczéność populacji, N	Zapalenie nosogardzieli, * n (%)	Biegunka, * n (%)	Niestrawność, * n (%)	Infekcje górnych dróg oddechowych, * n (%)	Nudności, * n (%)	Zawroty głowy z zab. równowagi, * n (%)	Zapalenie oskrzeli, * n (%)
ACCORD I								
ACL	190	■	■	■	■	■	■	■
PLA	186	■	■	■	■	■	■	■
ATTAIN								
ACL	269	■	■	■	■	■	■	■
PLA	273	■	■	■	■	■	■	■

ACL – akolidyny; PLA – placebo; * dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Metaanaliza wyników 2 badań randomizowanych wykazała, że zdarzenia niepożądane po rozpoczęciu stosowania leczenia łącznie, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach bromku akolidyny 400 µg/2xd i placebo [REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

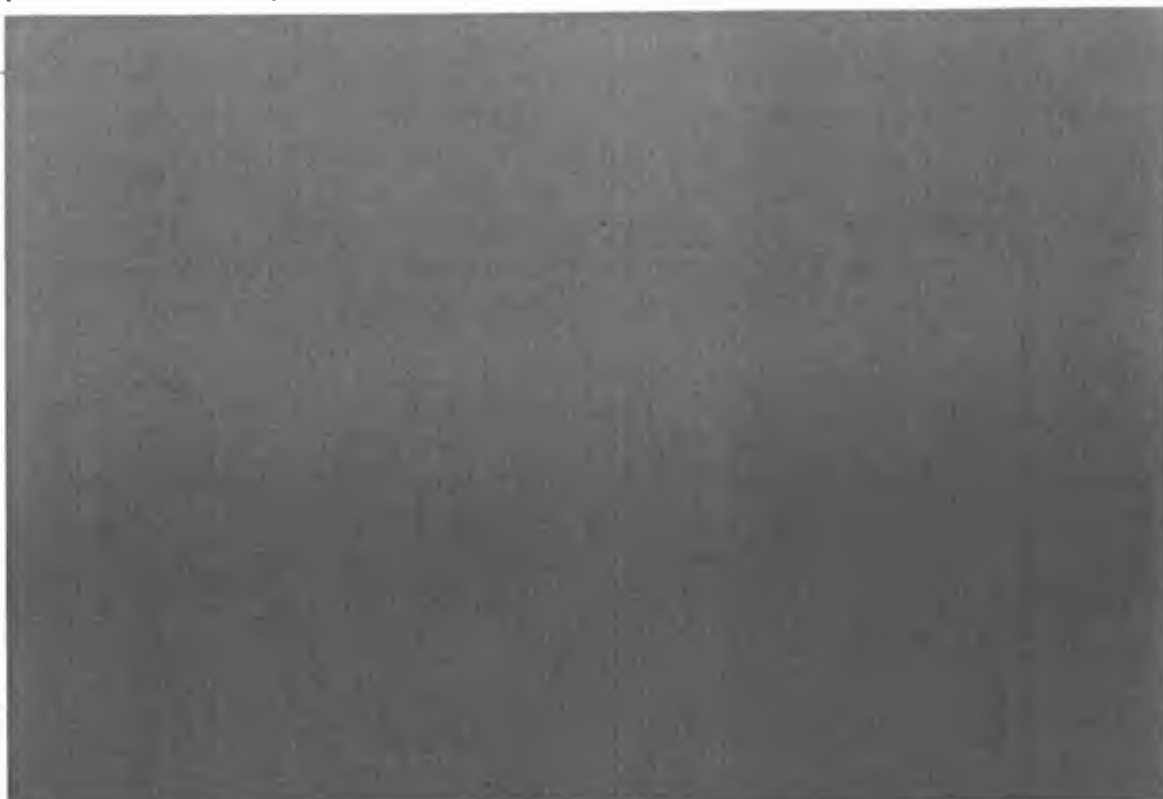
[REDACTED]

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikiem metaanalizy.

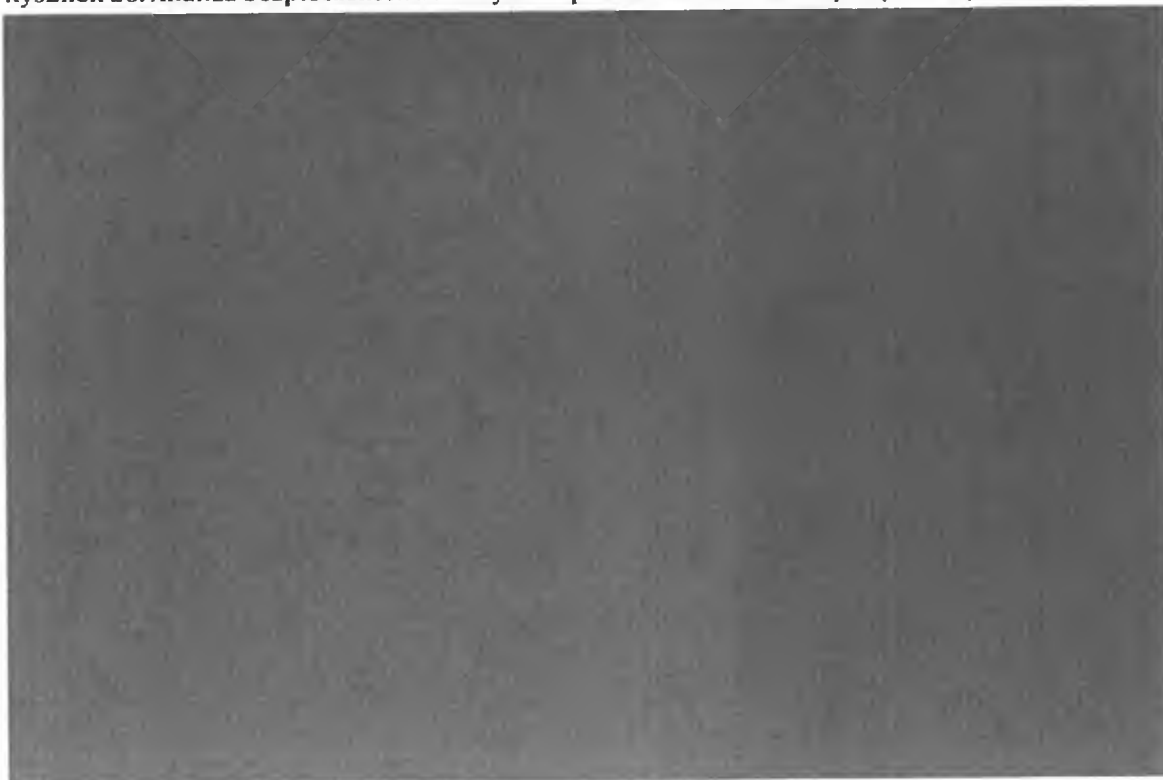
Tabela 106. Analiza bezpieczeństwa akolidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.



Rysunek 27. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Rysunek 28. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

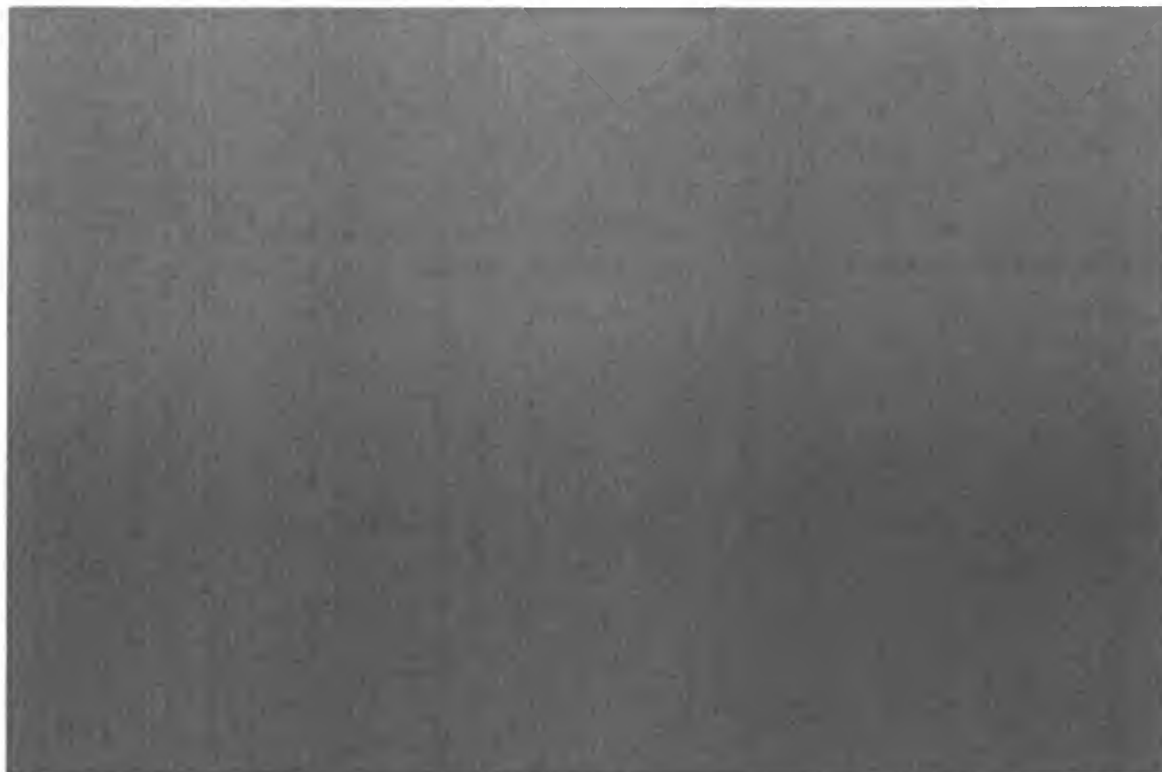
[Redacted text block]

Tabela 107. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

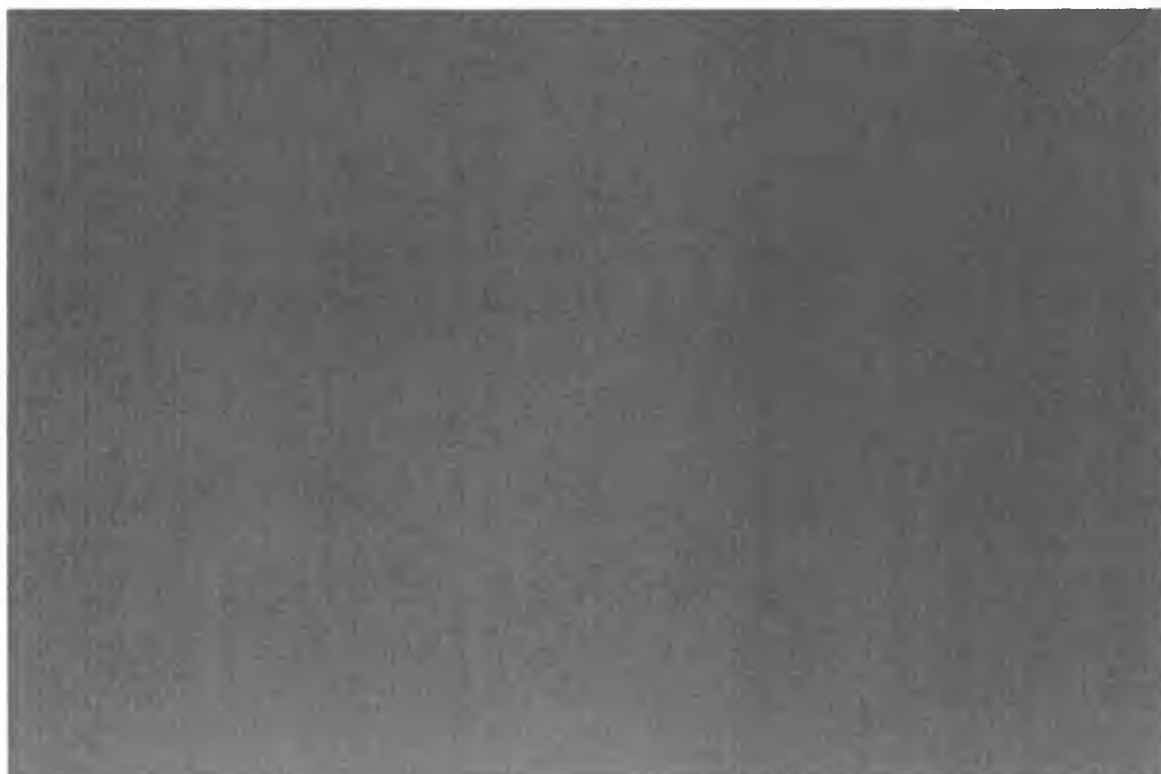
[Redacted table content]

[REDACTED]

Rysunek 29. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



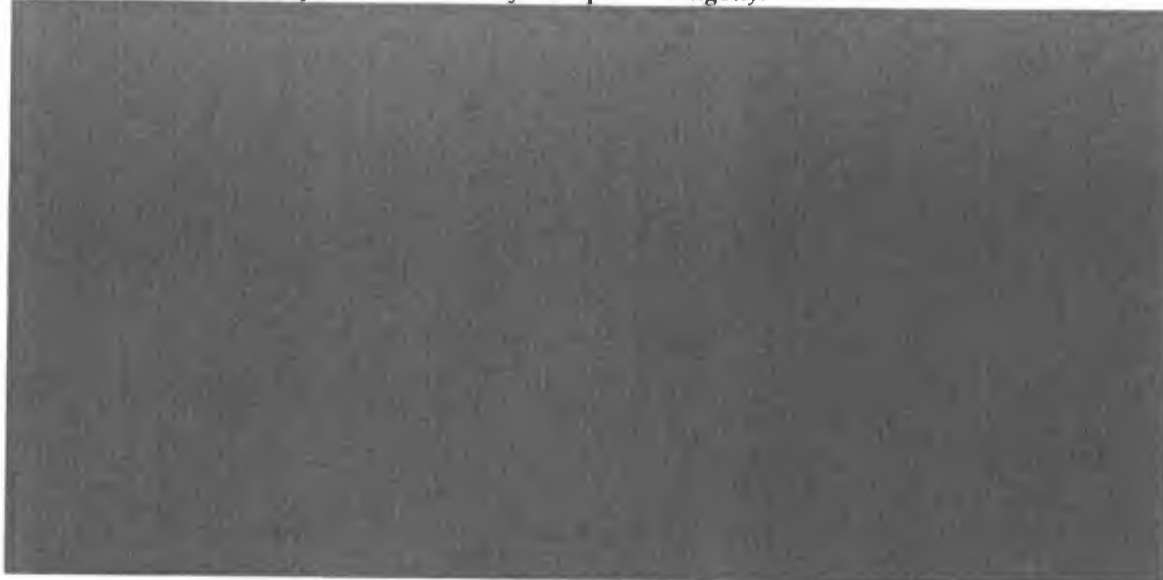
Rysunek 30. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.1.3 Zgony

[Redacted text]

Tabela 108. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zgony.



Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zgony (RD).



6.1.1.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane

[Redacted text]

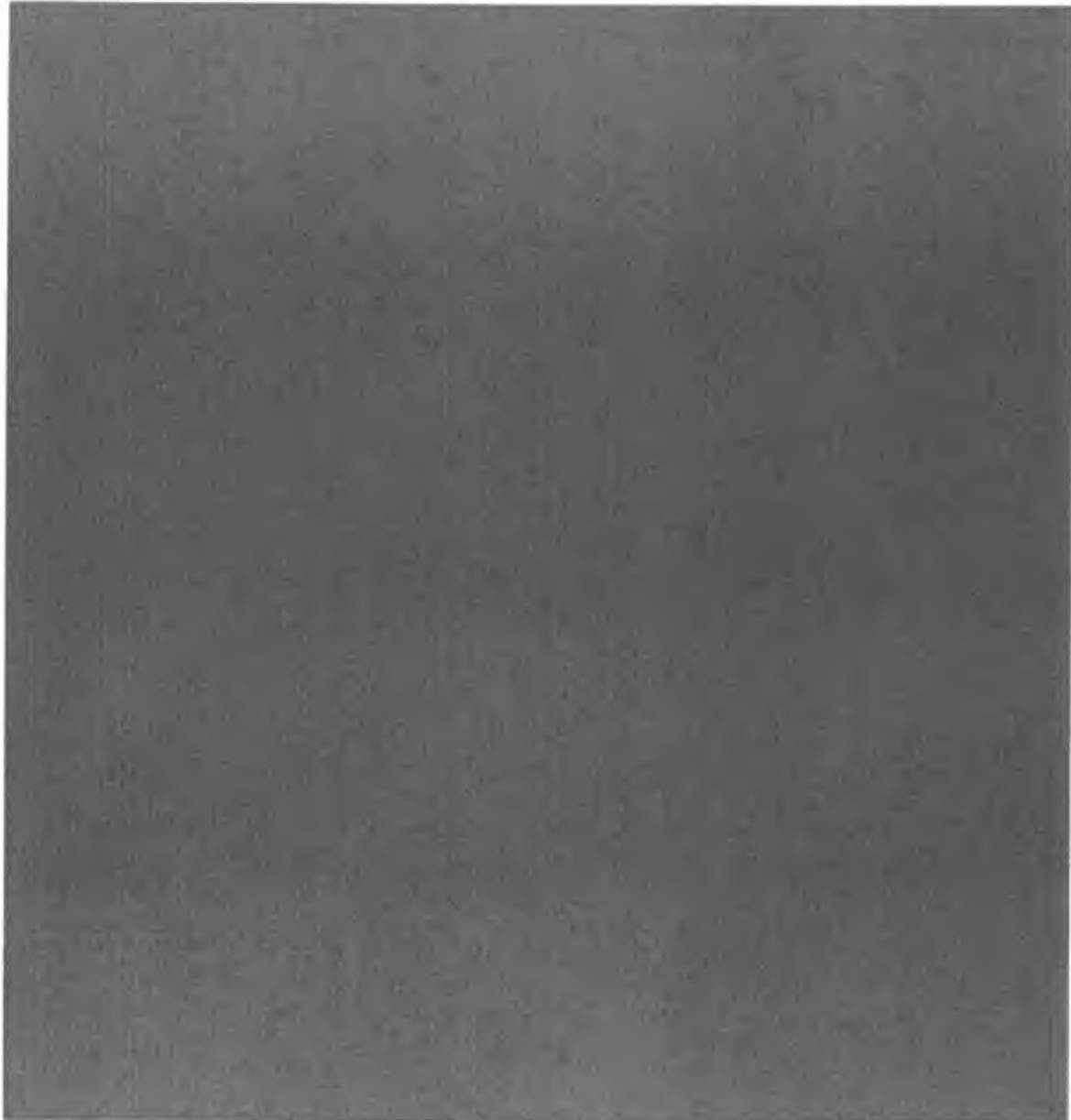
[REDACTED]

Tabela 109. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN.

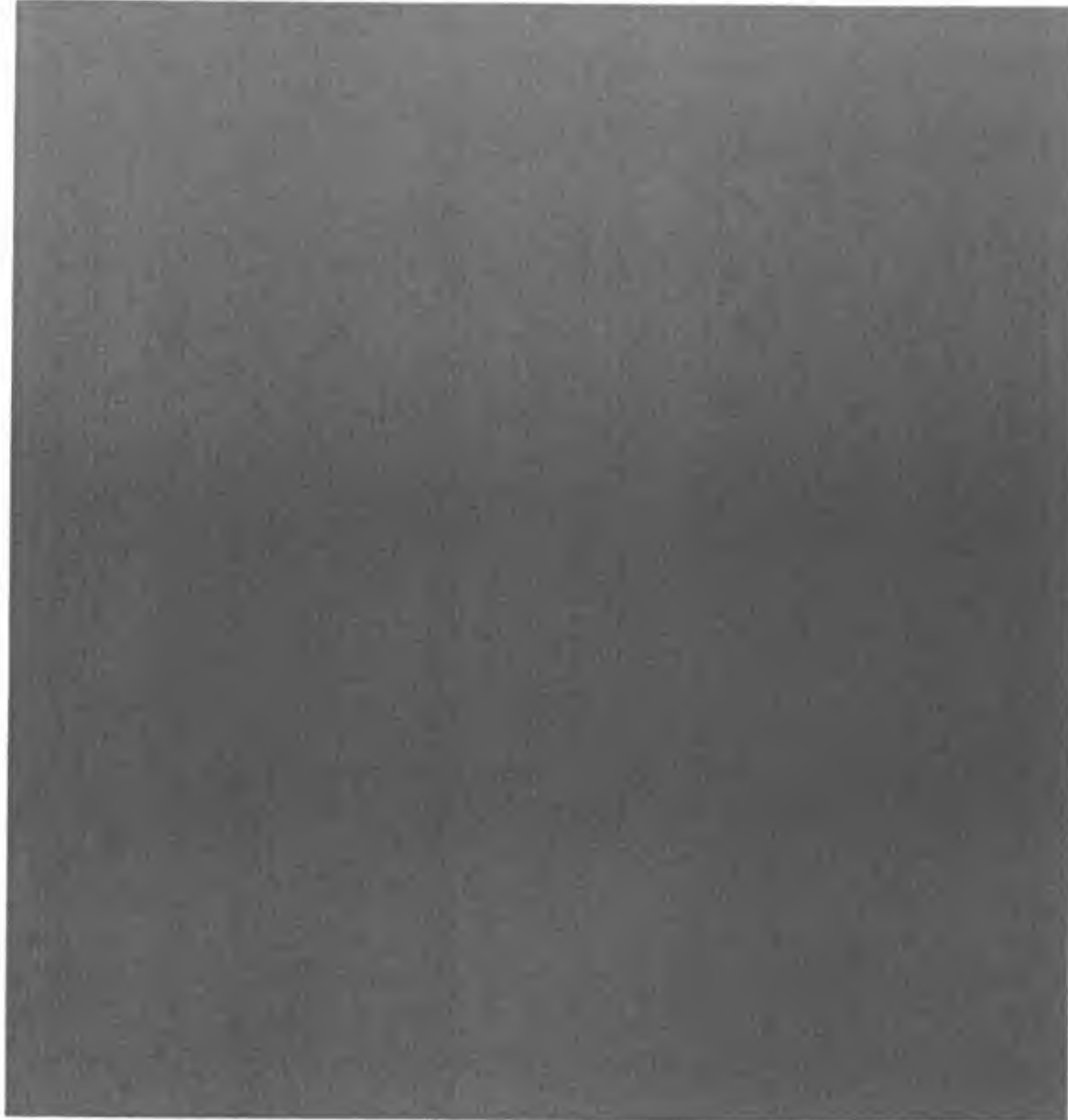
[REDACTED]



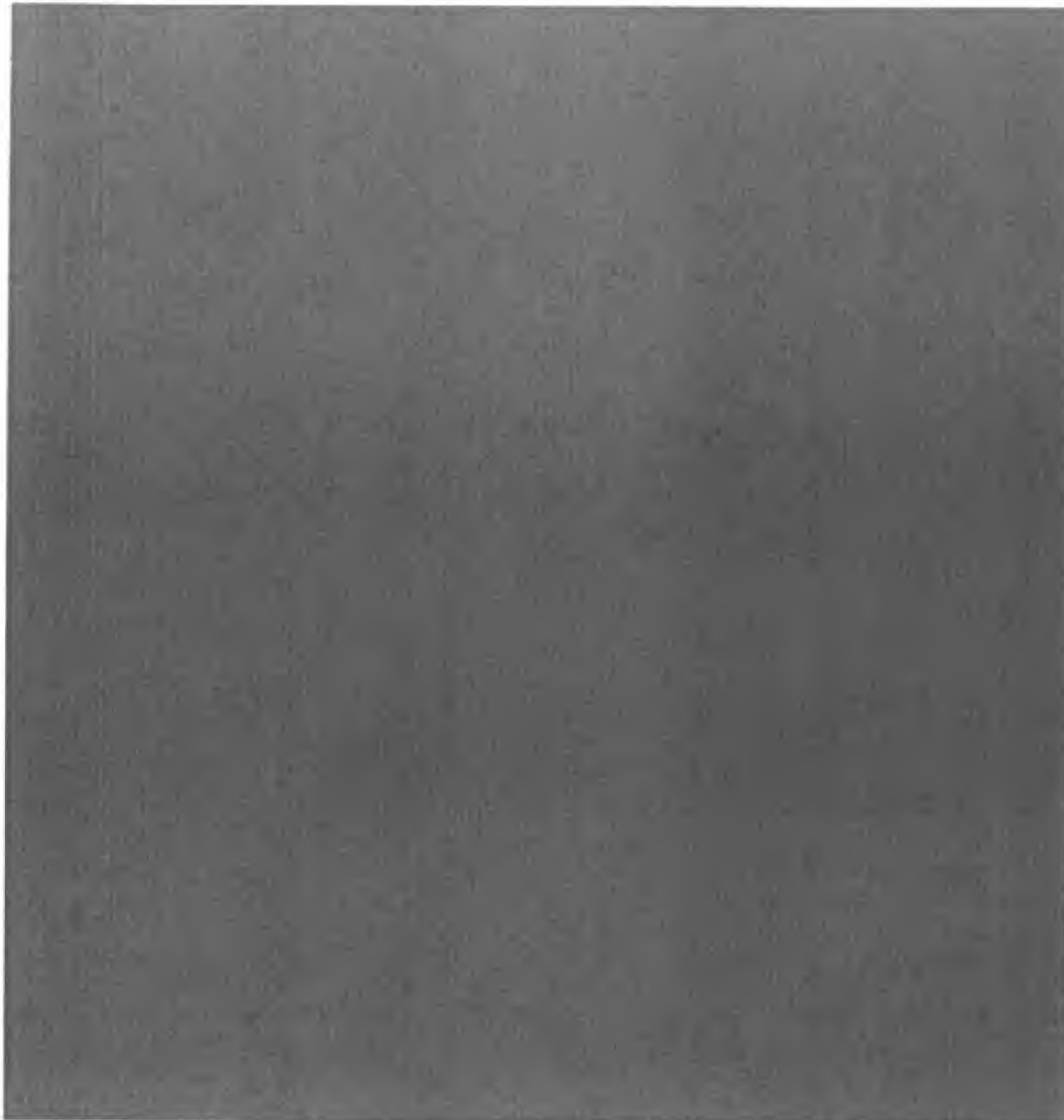
Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.1 (RR).



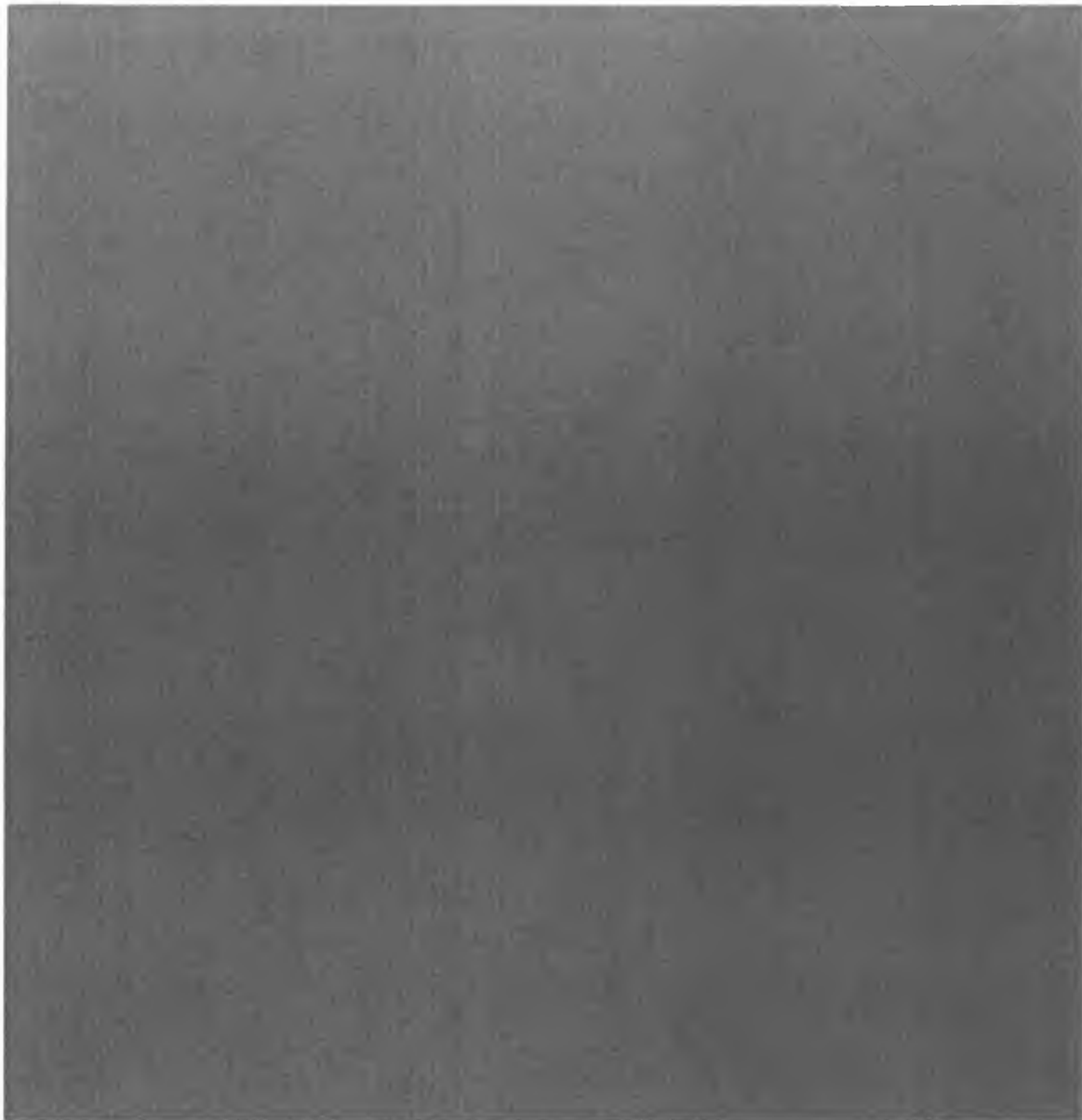
Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.1 (RD).



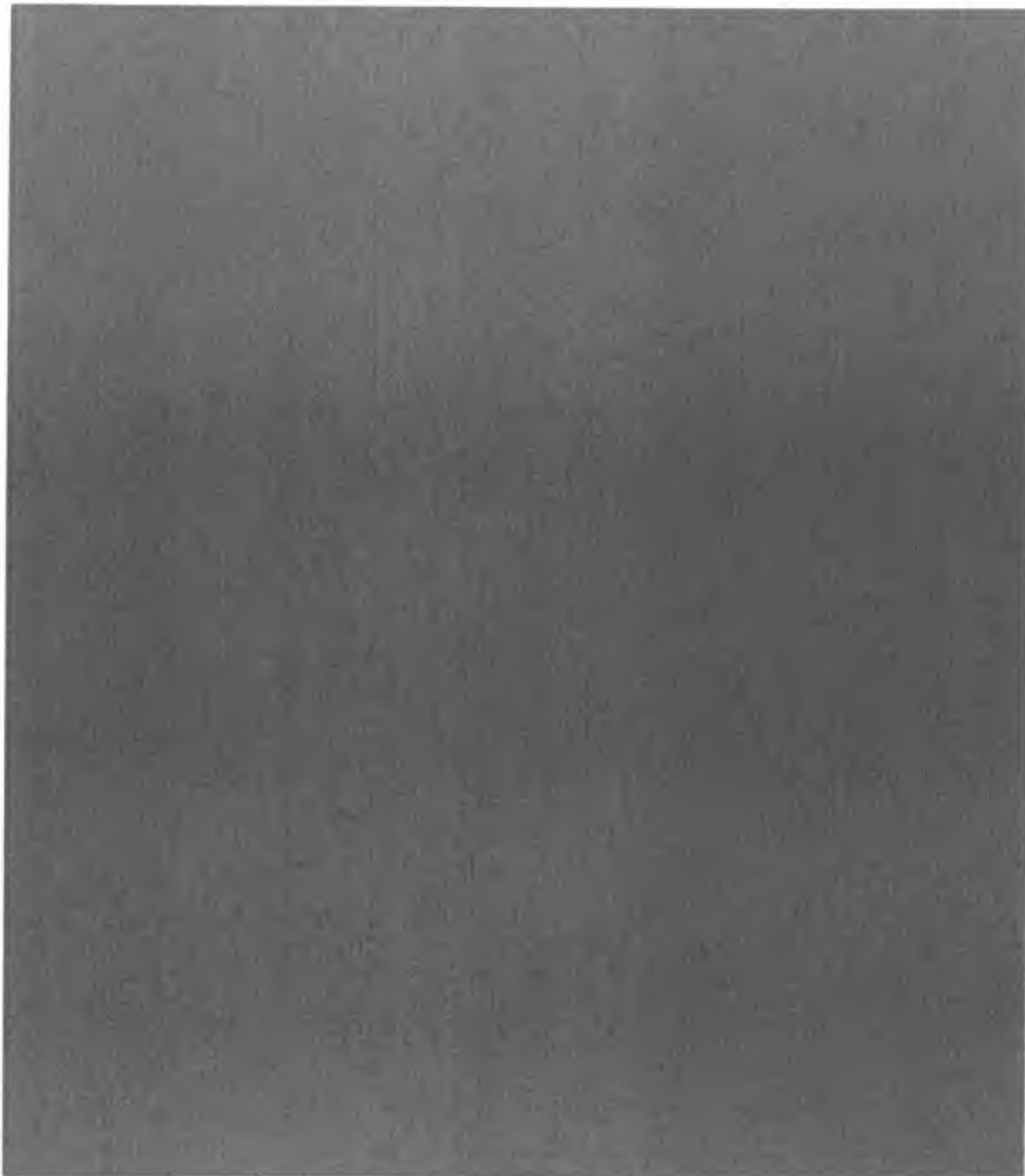
Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa akldyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.2 (RR).



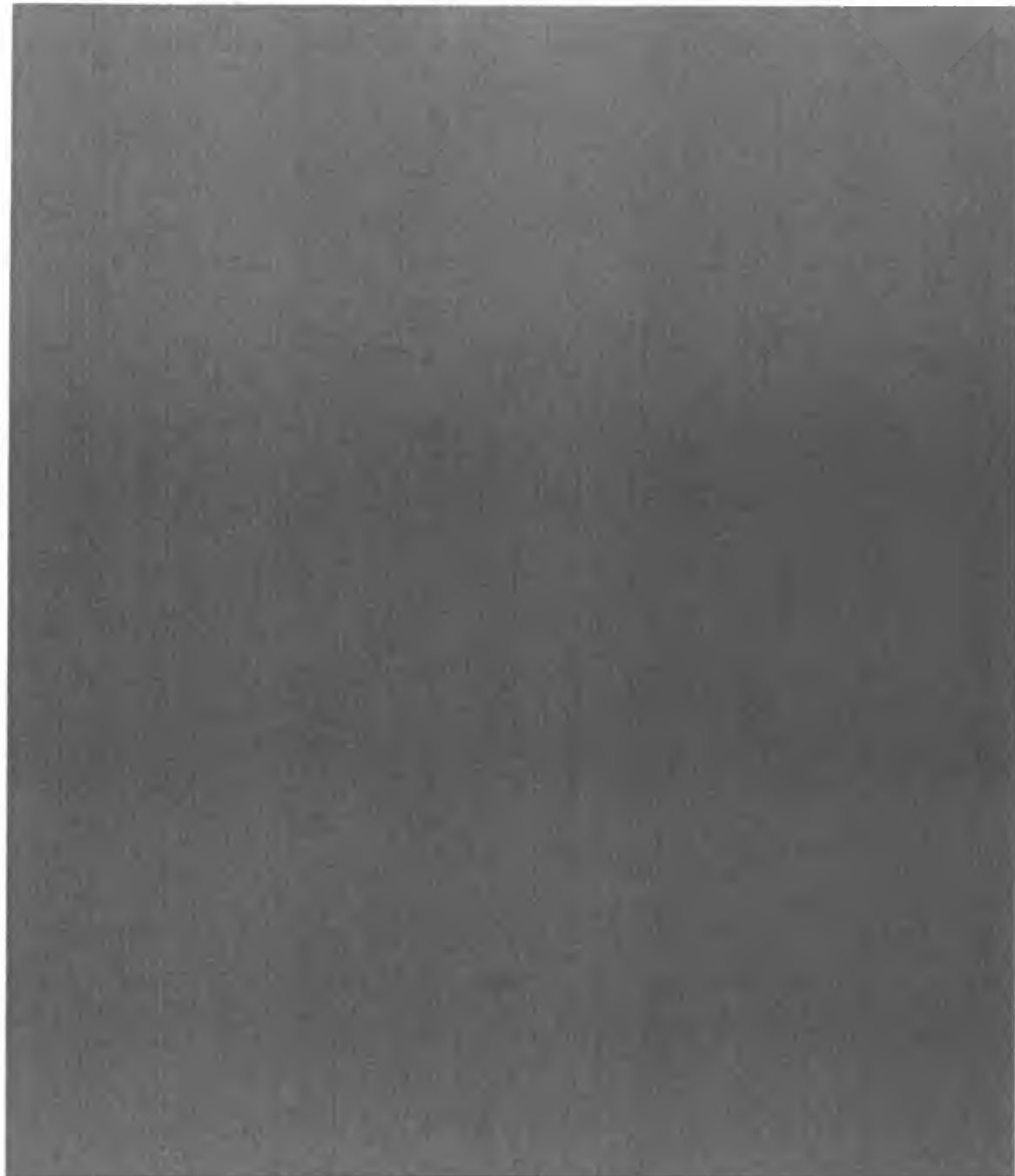
Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa akliidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.2 (RD).



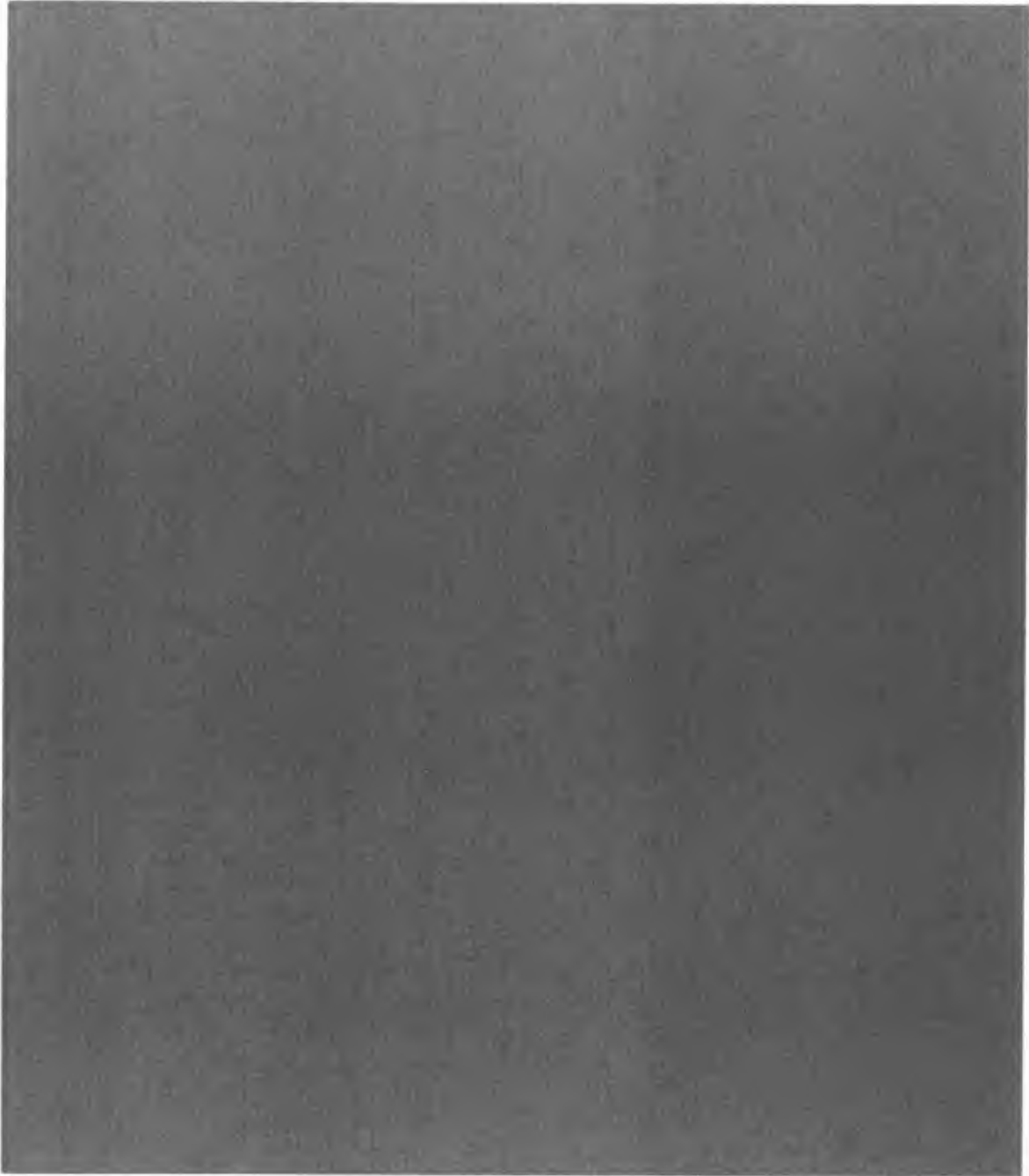
Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.3 (RR).



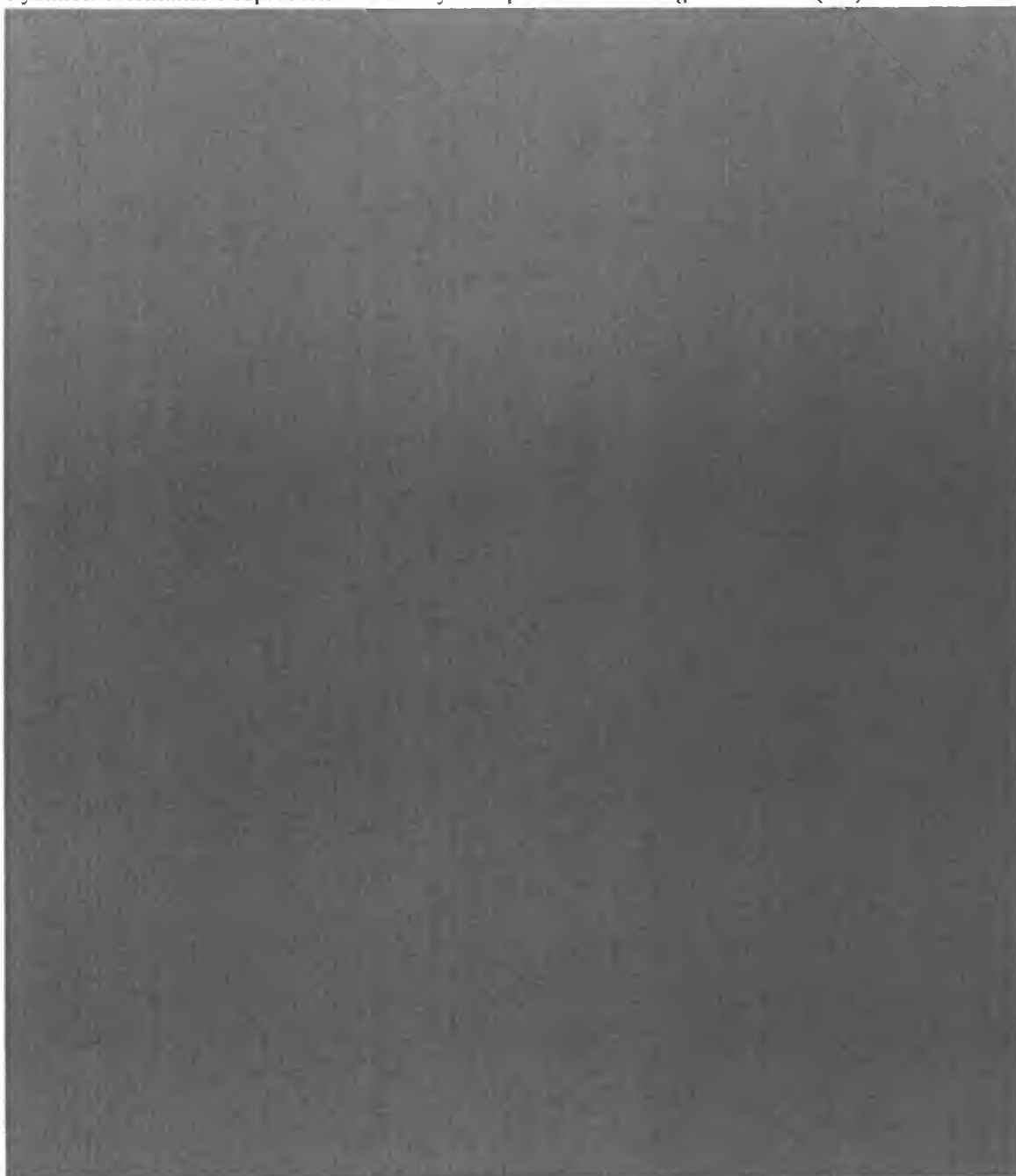
Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa akolidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.3 (RD).



Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.4 (RR).



Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.4 (RD).



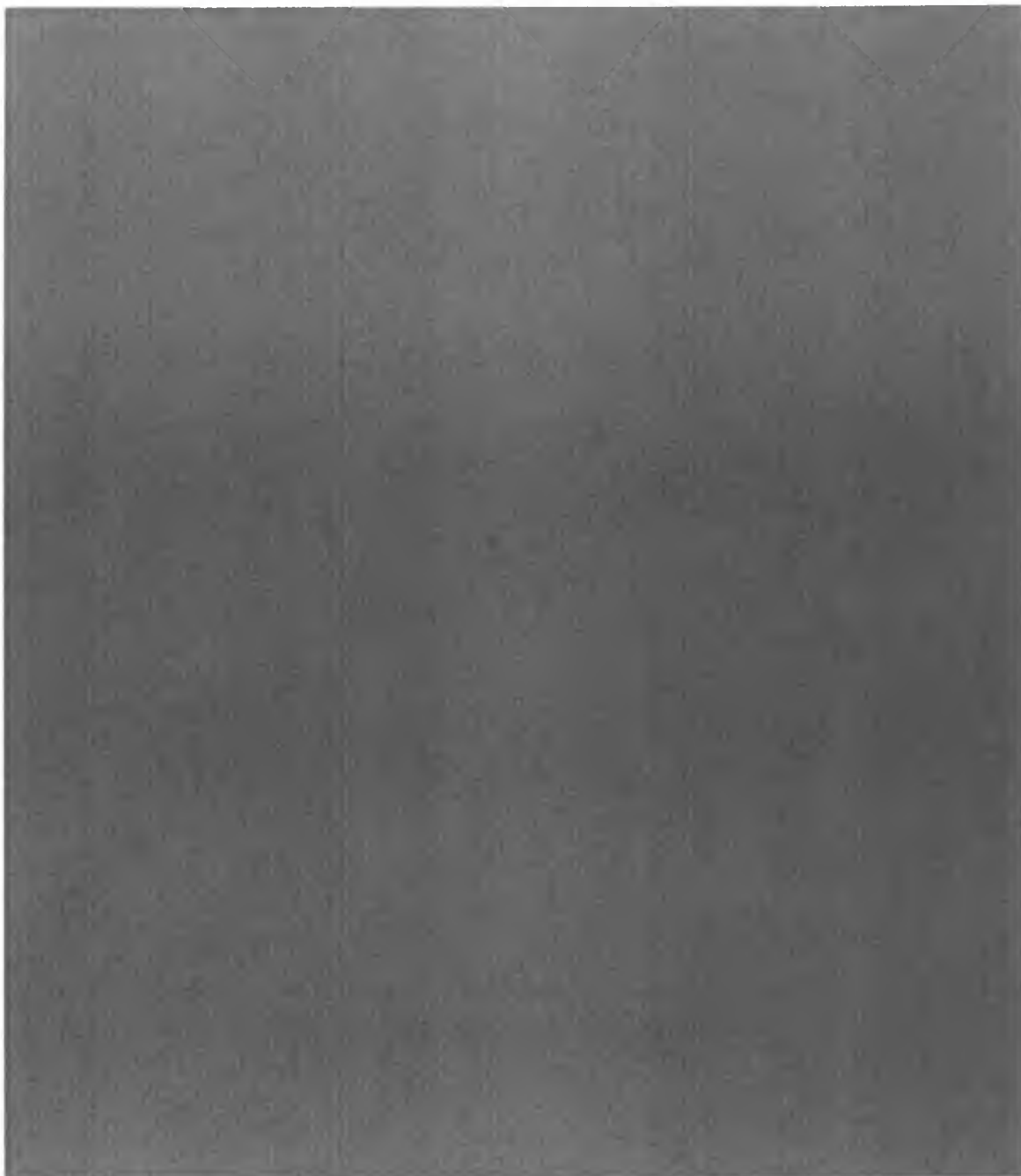
6.1.1.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4

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

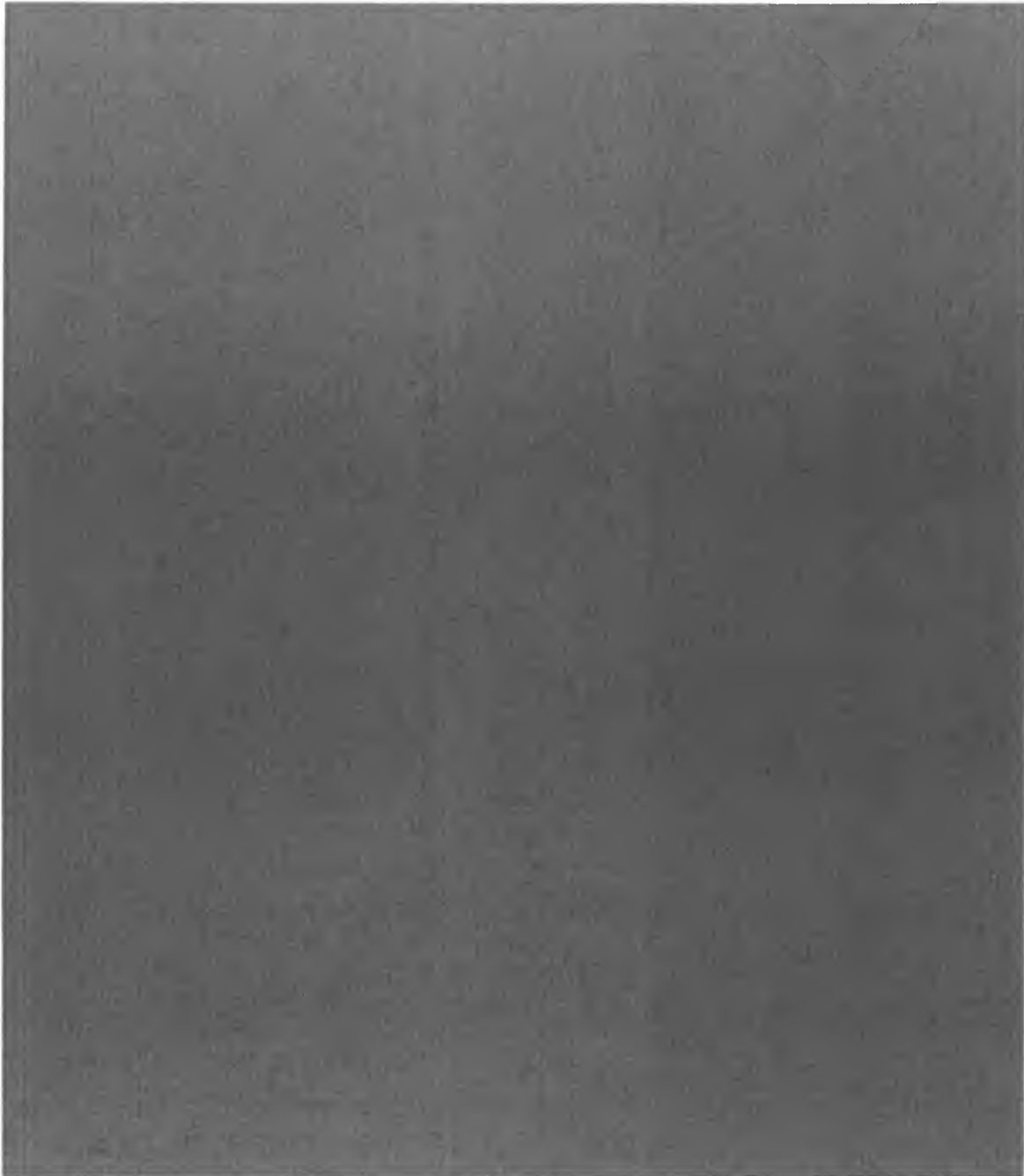
Tabela 110. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4.



Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4 (RR).



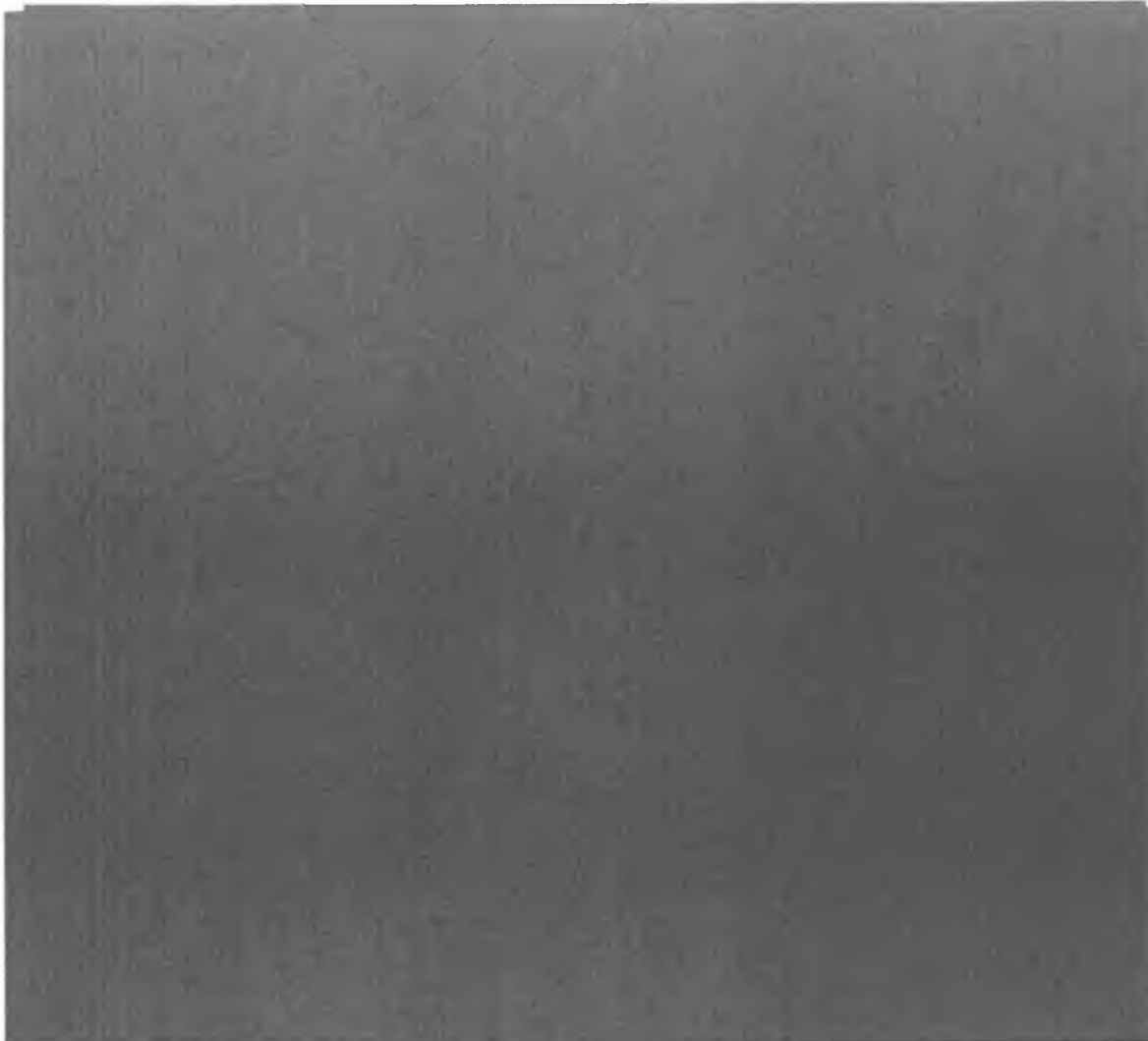
Rysunek 42. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4 (RD).



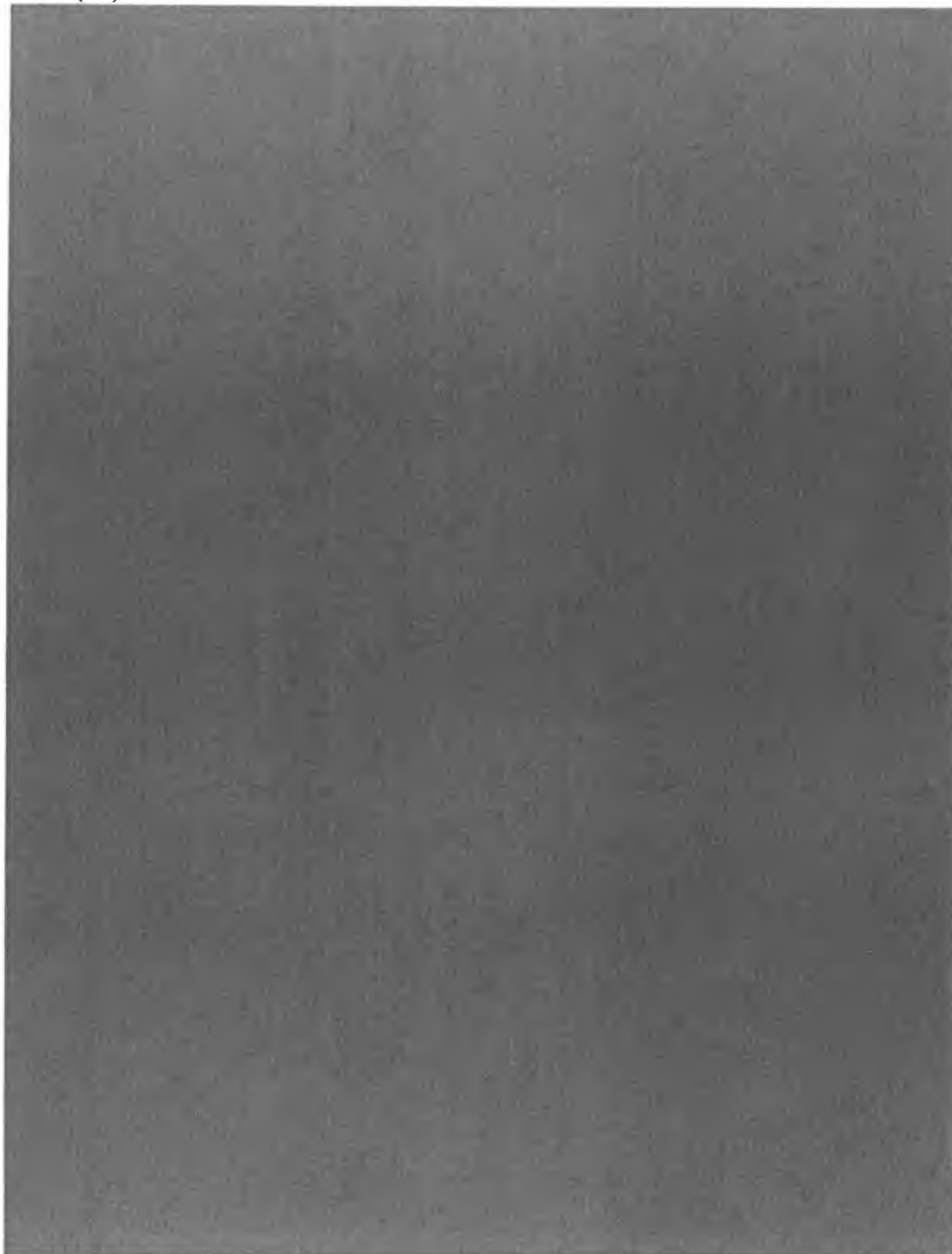
6.1.1.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars of varying lengths, obscuring the content of the section.]

Tabela 111. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem.

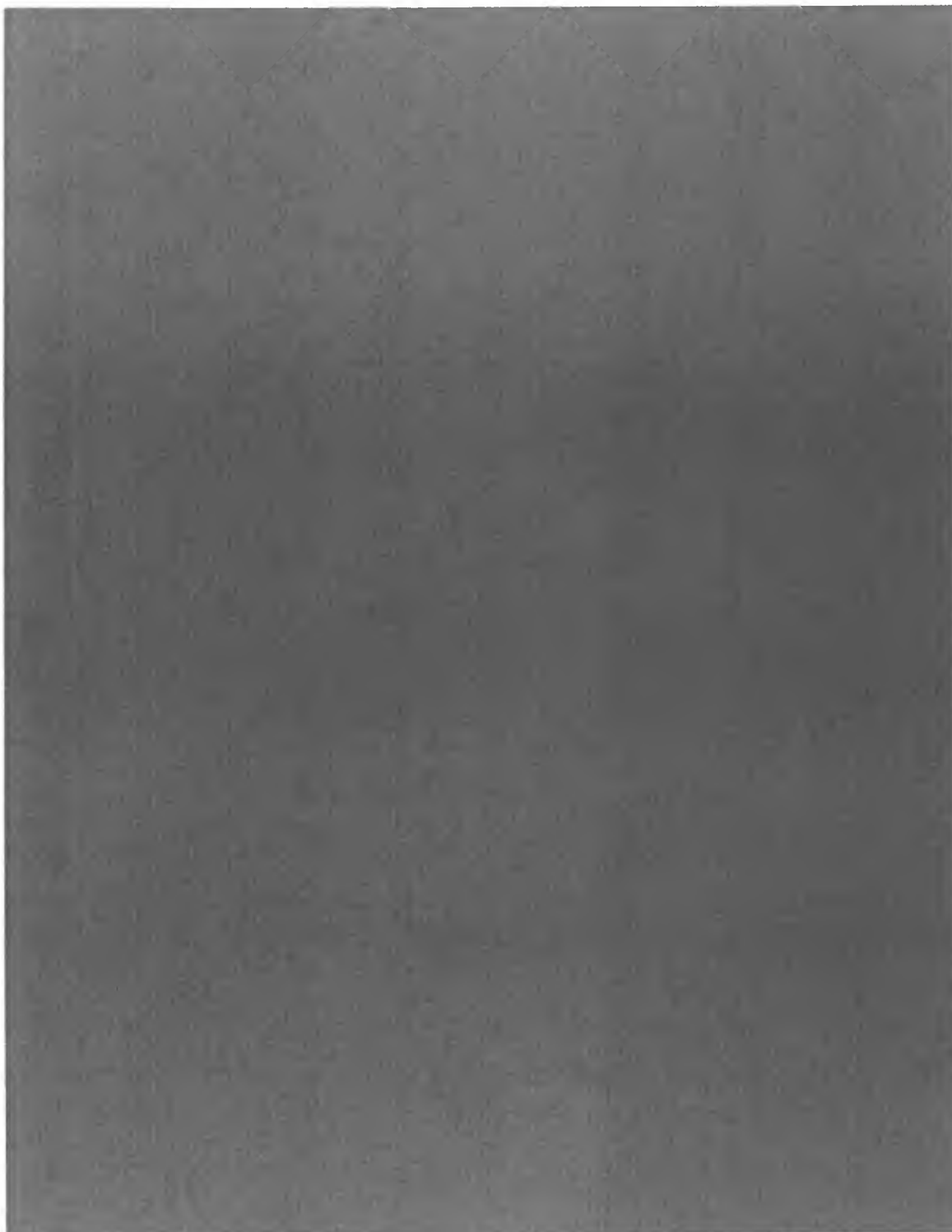


Rysunek 43. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.1 (RR).

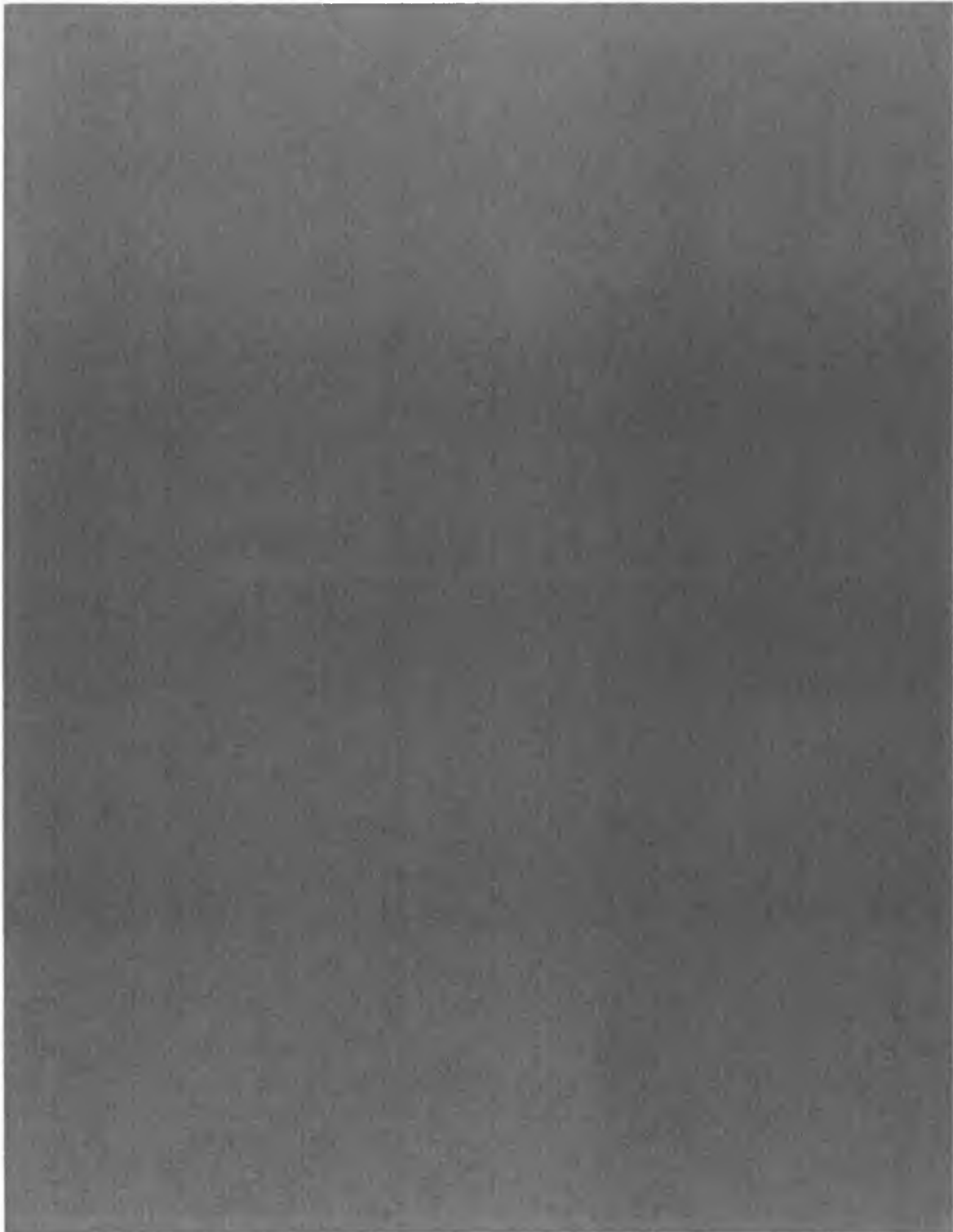


[REDACTED]

Rysunek 44. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.1 (RD).

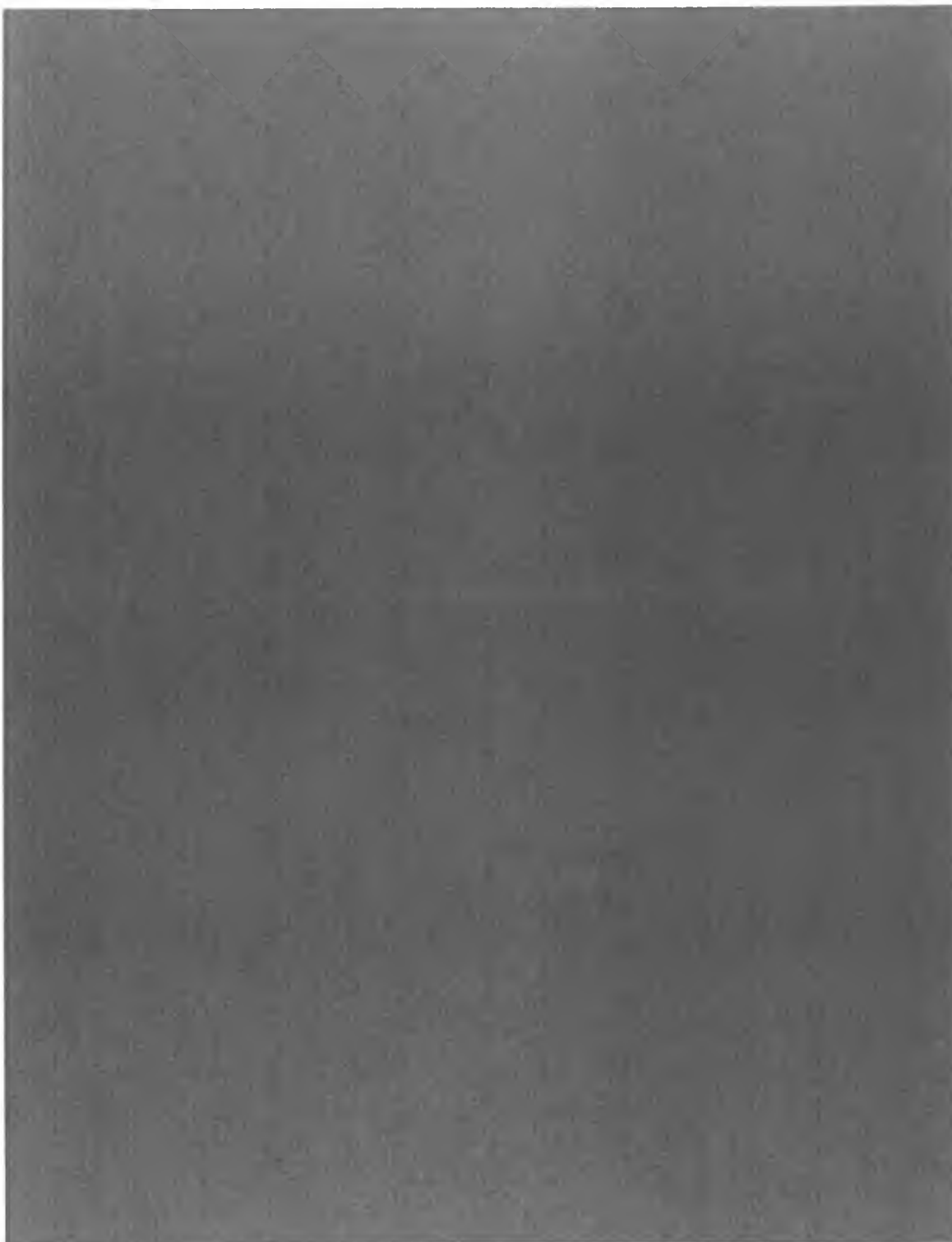


Rysunek 45. Analiza bezpieczeństwa akclidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.2 (RR).





Rysunek 46. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.2 (RD).



6.2 Bromek aklidyny vs bromek tiotropium

Ze względu na ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania bromku aklidyny z bromkiem tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 19 randomizowanych badań klinicznych (2 badania aklidyna vs placebo oraz 17 badań tiotropium vs placebo).

Oszacowania zostały przeprowadzone przez MAPI Consultancy. Opis metodyki przedstawiono w aneksie 13.4.

Zarówno różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie LABA: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach), jak i różnice w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP w badaniach dla bromku aklidyny) powodują, że porównanie pośrednie bromku aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d należy interpretować z ostrożnością.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane

6.2.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej w postaci parametru OR (95%CrI).

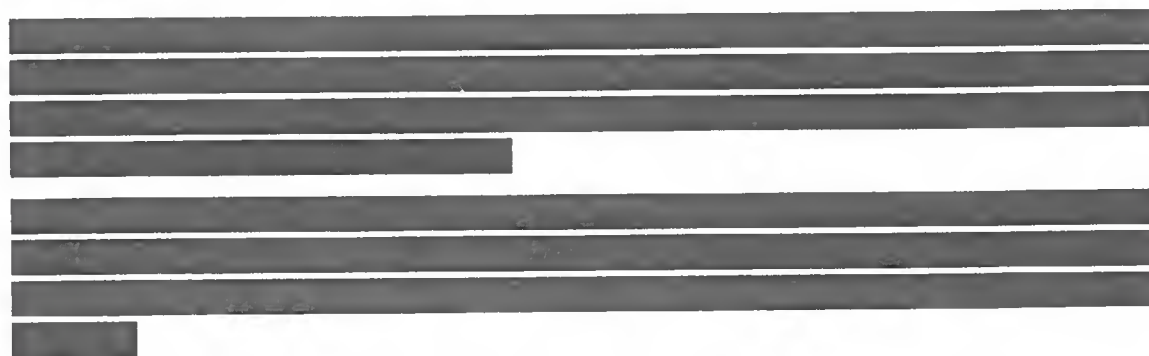
The content of this table is completely redacted with black bars.

Tabela 112. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni.

Badanie		Placebo	Tiotropium	Aklidinium
ACCORD I	n (%)	97 (52)		85 (45)
	N	185		190
ACCORD II*	n (%)	90 (50)		90 (51)
	N	182		177

Badanie		Placebo	Tiotropium	Aklidinium
Moita 2008	n (%)	26 (16)	17 (12)	
	N	164	147	
SPRUCE	n (%)	120 (62)	102 (51)	
	N	195	200	
Casaburi 2000	n (%)	127 (68)	172 (62)	
	N	191	279	

* wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II przedstawiono w aneksie 0.

Tabela 113. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni - OR (95%CrI).



Tabela 114. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - OR (95%CrI).

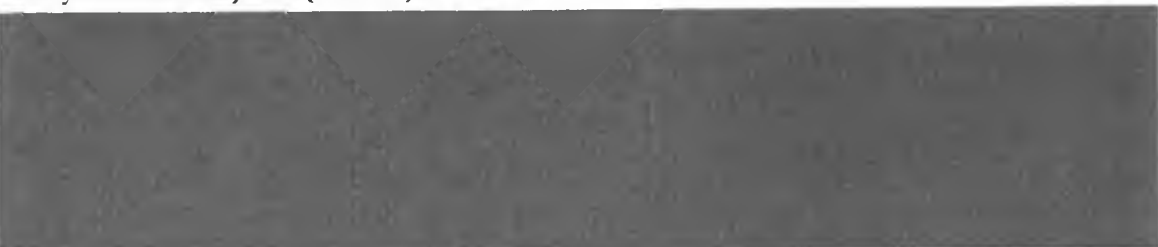


Tabela 115. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - OR (95%CrI).



Tabela 116. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁, % wartości należnej) - OR (95%CrI).



6.2.1.2 Zdarzenie niepożądane łącznie po 24 tygodniach



Tabela 117. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni.



[Redacted]

Tabela 118. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - OR (95%CrI).

[Redacted table content]

6.2.1.3 Ciężkie ZN po 12 tygodniach

[Redacted table content]

Tabela 119. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni.

[Redacted table content]

Tabela 120. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni – OR (95%CrI).



Interwencja	Komparator	
	Placebo, OR (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, OR (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	1,01 (0,48; 2,16), 49%	
Aklidinium	1,53 (0,42; 6,30), 26%	1,52 (0,34; 7,45), 29%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

6.2.1.4 Ciężkie ZN po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej w postaci parametru OR (95%CrI).



Tabela 122. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni.



Tabela 124. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - OR (95%CrI).

6.2.1.5 ZN powodujące przerwanie leczenia po 12 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej w postaci parametru OR (95%CrI).

Tabela 125. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni.

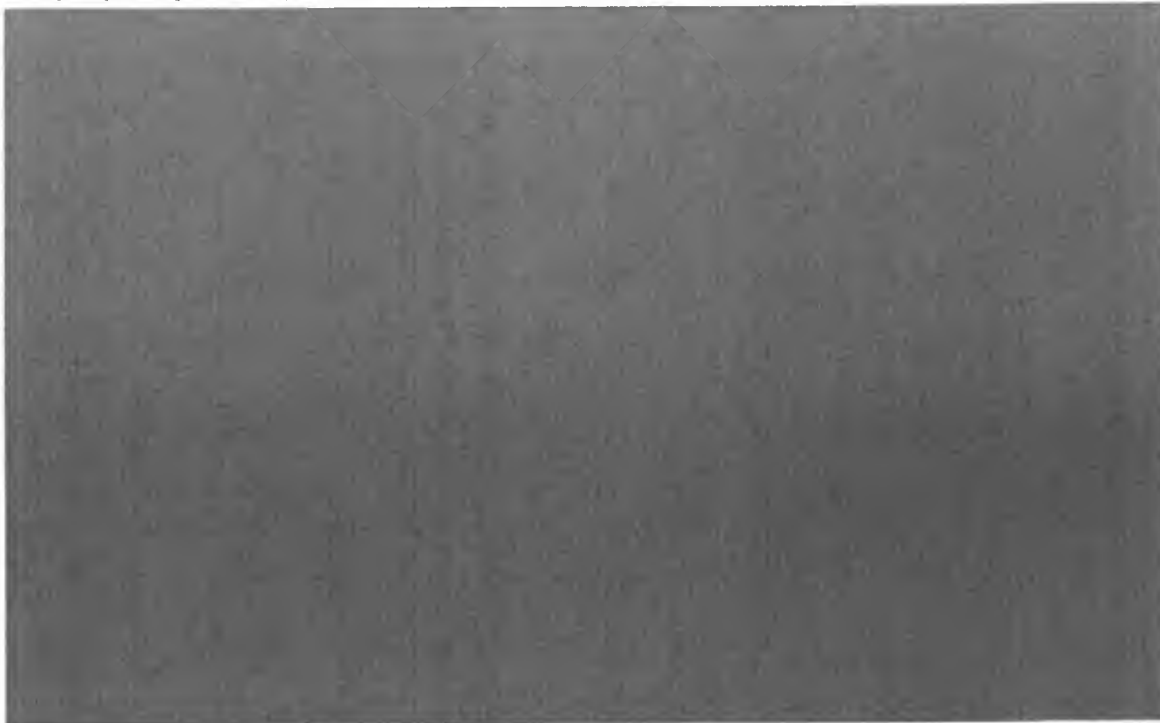


Tabela 126. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni - OR (95%CrI).



Tabela 127. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - OR (95%CrI).

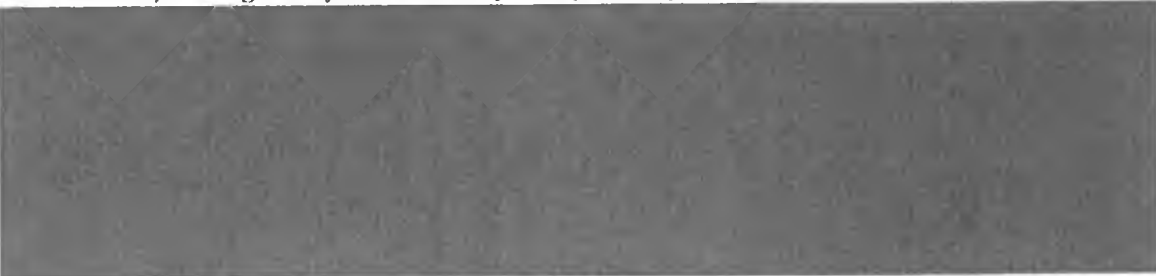


Tabela 128. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) – OR (95%CrI).




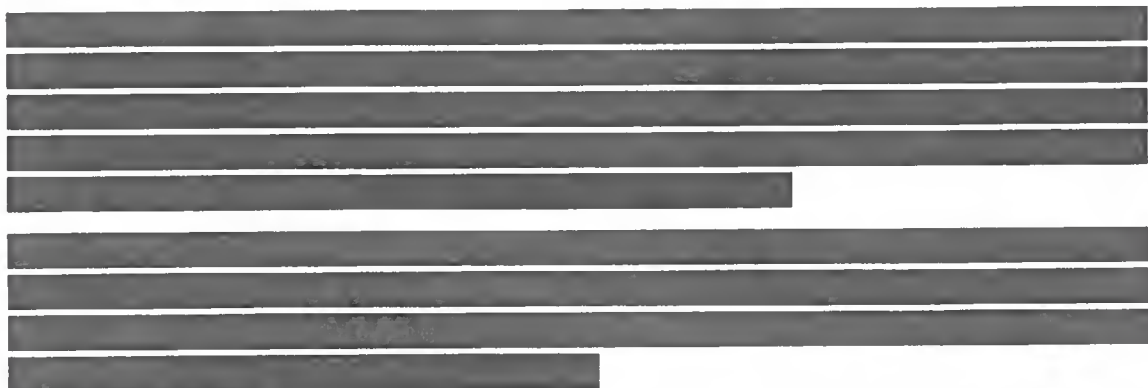
Tabela 129. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej) – OR (95%CrI).

Interwencja	Komparator	
	Placebo, OR (95%CrI), % lepszy	Tiotropium, OR (95%CrI), % lepszy
Tiotropium	0,51 (0,27; 0,91), >99%	
Aklidinium	0,28 (0,06; 1,29), 95%	0,55 (0,10; 3,06), 75%

Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

6.2.1.6 ZN powodujące przerwanie leczenia po 24 tygodniach

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy sieciowej w postaci parametru OR (95%CrI).



Badanie		Placebo	Tiotropium	Aklidinium
Donohue 2002	N	418	415	
	n (%)	39 (19,4)	12 (5,7)	
ATTAIN	N	201	209	
	n (%)	11 (4,0)		8 (3,0)
	N	273		269

Tabela 131. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni - OR (95%CrI).



Tabela 132. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - OR (95%CrI).



Tabela 133. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV₁ % wartości należnej) - OR (95%CrI).



7 Pozostałe dowody naukowe

7.1 Beier 2013

Badanie Beier 2013 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 49 ośrodkach w 4 krajach (Czechy, Niemcy, Węgry, Polska). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do placebo i bromku tiotropium u chorych ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do badania włączono 414 chorych, których średni wiek wynosił 62,3 roku, a 67,2% stanowili mężczyźni. Chorych randomizowano do:

- grupy bromku aklidyny 400 µg/2xd (N=171);
- grupy bromku tiotropium 18 µg/d (N=158);
- grupy placebo (N=85).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 tygodni.

Skuteczność w badaniu oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i przynajmniej jedną późniejszą wartość FEV₁ (N=414). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=414).

W badaniu wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄ oraz FEV₁ AUC₀₋₁₂ po 6 tygodniach w porównaniu do stosowania placebo (odpowiednio: MD=0,15 l [95%CI: 0,09; 0,21], p<0,00001; MD=0,16 l [95%CI: 0,10; 0,22], p<0,00001 oraz MD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,00001). W grupie aklidyny obserwowano także istotnie statystycznie większy wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV₁ rano oraz szczytowej wartości FEV₁ wieczorem po 6 tygodniach (odpowiednio: MD=0,14 l [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,00001; MD=0,12 l [95%CI: 0,06; 0,19], p=0,0002; MD=0,18 l [95%CI: 0,12; 0,24], p<0,00001 oraz MD=0,18 l [95%CI: 0,12; 0,24], p<0,00001).

Wzrost wartości FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄, FEV₁ AUC₀₋₁₂, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV₁ rano oraz szczytowej wartości FEV₁ wieczorem po 6 tygodniach był porównywalny w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d.

Tabela 134. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013 – aklidyna 400 µg/2xd vs placebo.

	MD [95%CI], I	p
FEV ₁ AUC ₀₋₂₄	0,15 [0,09; 0,21]	<0,00001
FEV ₁ AUC ₁₂₋₂₄	0,16 [0,10; 0,22]	<0,00001
FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	0,14 [0,08; 0,20]	<0,00001

* dane nieopublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Tabela 135. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013 – aklidyna 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.

	MD [95%CI], I	p
FEV ₁ AUC ₀₋₂₄	0,01 [-0,04; 0,06]	ns
FEV ₁ AUC ₁₂₋₂₄	0,04 [-0,01; 0,09]	ns
FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns

* dane nieopublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Po 6 tygodniach w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost odsetka dni bez stosowania leków doraźnych w porównaniu z placebo [9,6% [95%CI: 1,3; 17,8], p=0,0229].

Ocena objawów POChP wykazała, że zmniejszenie ciężkości porannych objawów choroby było istotnie statystycznie większe w grupie aklidyny niż w grupie placebo i porównywalne w grupie aklidyny i tiotropium.

Po 6 tygodniach większość chorych (80,1%) preferowała stosowanie inhalatora Genuair® niż Handihalter®. Skłonność chorych do kontynuowania stosowania inhalatora Genuair® była większa niż dla Handihalter® (0 pkt – nie chce, 100 pkt – na pewno chce; 88,8 pkt vs 45,4 pkt, p<0,0001).

Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu leczenia obserwowano łącznie u 28,0% chorych. Najniższą częstość raportowano w grupie placebo (25,9%), zaś najwyższą – w grupie tiotropium (29,7%). W grupie bromku aklidyny zdarzenia niepożądane wystąpiły u 27,5% chorych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (5,1%) chorych, zapalenie nosogardzieli (5,1%), zaostrzenia POChP (2,4%) i kaszel (2,2%). Ból głowy był raportowany częściej w grupie aklidyny niż w grupie placebo i tiotropium (odpowiednio: 7,0%, 3,5% i 3,8%), zaś zapalenie nosogardzieli wystąpiło ze zbliżoną częstością w grupach aklidyny i tiotropium oraz z mniejszą częstością w grupie placebo (odpowiednio: 5,8%, 5,7% i 2,4%).

[REDACTED] Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była suchość w ustach (0,7%). W badaniu nie obserwowano zgonów.

Częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były niskie ($\leq 2,5\%$) i zbliżone w grupach aklidyny i tiotropium (0 ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie placebo).

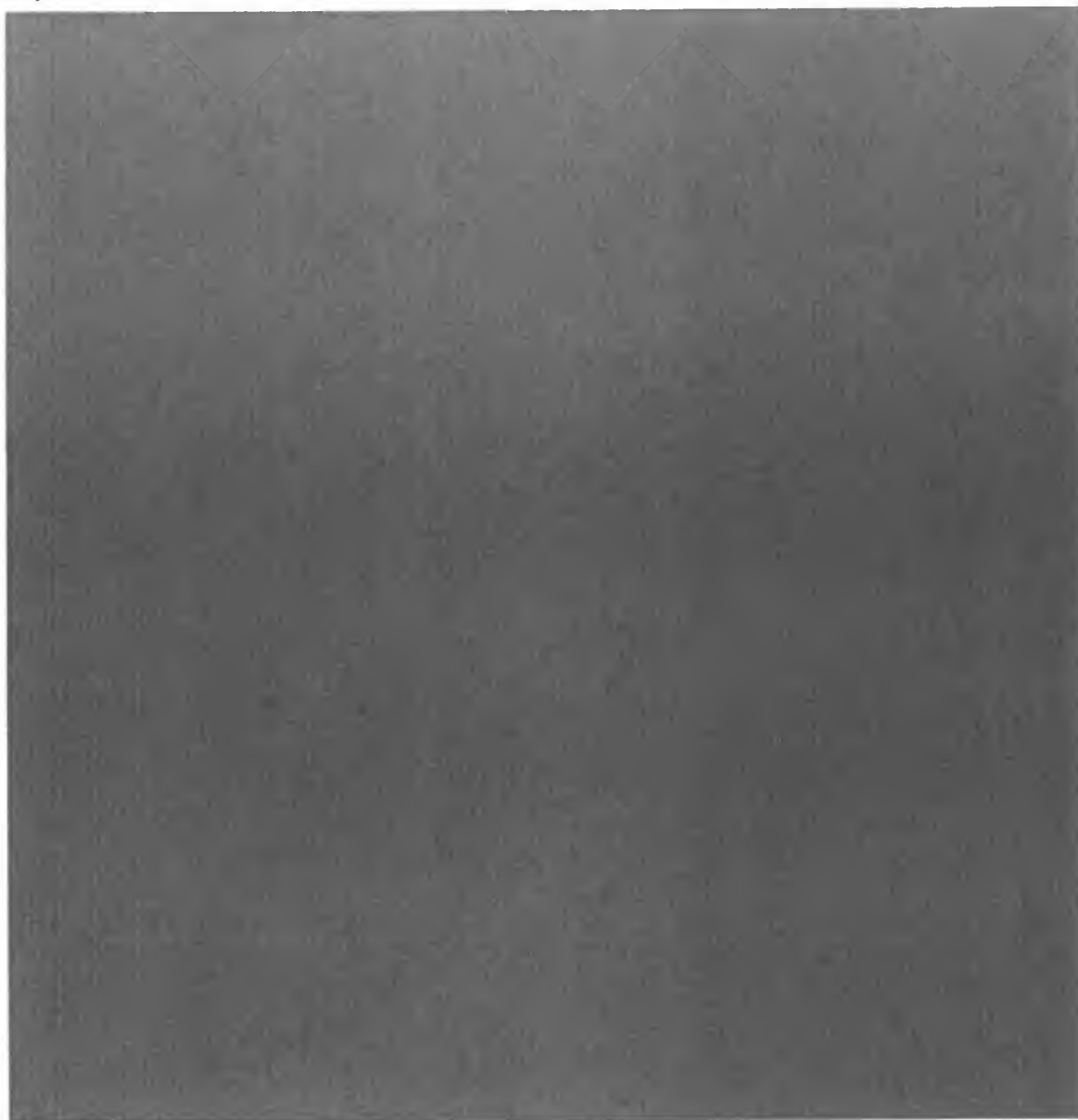
Odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia były niewielkie ($\leq 3,5\%$) i zbliżone we wszystkich porównywanych grupach, w tym w grupie placebo. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym powodującym przerwanie leczenia były zaostrzenia POChP (1,4%).

[REDACTED]

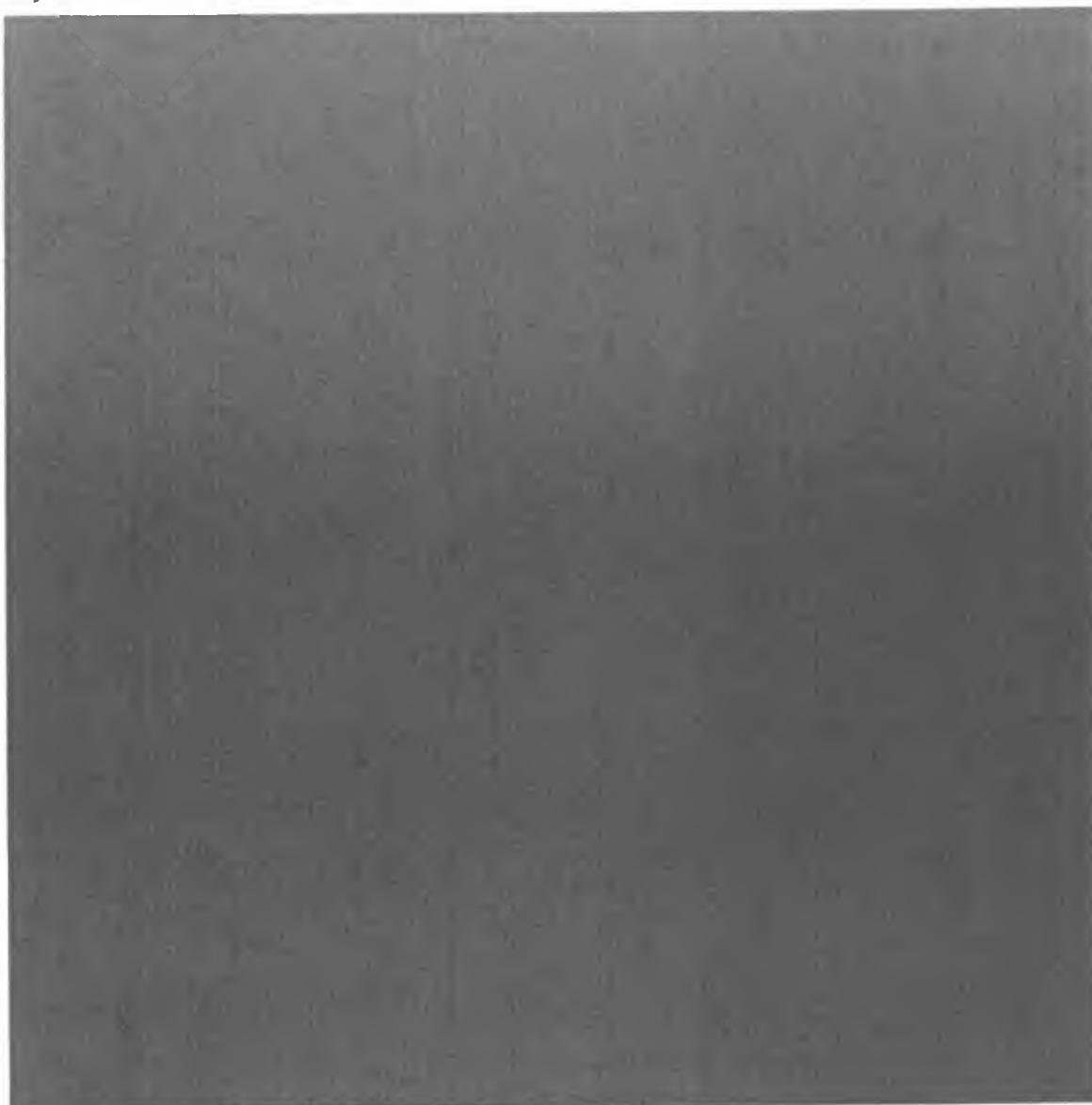
[REDACTED]

Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność obu leków. Bromek aklidyny 400 µg/2xd stosowany przez 6 tygodni był dobrze tolerowany u chorych ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej POChP i wykazał zbliżony profil bezpieczeństwa do bromku tiotropium 18 µg/d.

Rysunek 47. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013. Aklidinium vs placebo (MD).



Rysunek 48. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013. Aklidinium vs tiotropium (MD).



7.2 Fuhr 2012

Badanie Fuhr 2012 było wielośrodkowym (2 ośrodki), kontrolowanym badaniem klinicznym typu *crossover* z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do badania włączono 30 chorych, których średni wiek wynosił 58,4 roku, a 63,3% stanowili mężczyźni.

Chorzy przyjmowali kolejno bromek aklidyny w dawce 400 µg/2xd, bromek tiotropium w dawce 18 µg/d oraz placebo przez 15 dni. Przerwa po 15 dniach stosowania danej interwencji trwała 9-15 dni (*wash-out period*).

Skuteczność w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których co najmniej raz zmierzono wartość FEV₁ poza pomiarem początkowym (populacja ITT: 29 osób w grupie bromku aklidyny, 28 – w grupie bromku tiotropium i 30 – w grupie placebo).

W badaniu wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC_{0-12/12h}, FEV₁ AUC_{12-24/12h} oraz FEV₁ AUC_{0-24/24h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do stosowania placebo (w dniu 1 odpowiednio: 0,214 l [95%CI: 0,166; 0,263], p<0,0001; 0,262 l [95%CI: 0,203; 0,322], p<0,0001 oraz 0,235 l [95%CI: 0,183; 0,288], p<0,0001; w dniu 15 odpowiednio: 0,221 l [95%CI: 0,136; 0,306], p<0,0001; 0,207 l [95%CI: 0,142; 0,272], p<0,0001 oraz 0,232 l [95%CI: 0,174; 0,291], p<0,0001).

W grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC_{0-12/12h}, FVC AUC_{12-24/12h} oraz FVC AUC_{0-24/24h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (w dniu 1 odpowiednio: 0,326 l [95%CI: 0,227; 0,425], p≤0,0001; 0,420 l [95%CI: 0,316; 0,525], p≤0,0001 oraz 0,360 l [95%CI: 0,266; 0,455], p≤0,0001; w dniu 15 odpowiednio: 0,288 l [95%CI: 0,156; 0,421], p≤0,0001; 0,318 l [95%CI: 0,195; 0,442], p≤0,0001 oraz 0,321 l [95%CI: 0,205; 0,436], p≤0,0001).

W badaniu wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC_{0-12/12h}, FEV₁ AUC_{12-24/12h} oraz FEV₁ AUC_{0-24/24h} w dniu 1 (odpowiednio: 0,052 l [95%CI: 0,002; 0,101], p<0,05; 0,101 l [95%CI: 0,041; 0,162], p<0,01 oraz 0,073 l [95%CI: 0,020; 0,126], p<0,01) oraz FEV₁ AUC_{12-24/12h} w dniu 15 (0,078 l [95%CI: 0,013; 0,143], p<0,05) w porównaniu do stosowania bromku tiotropium 18 µg/d.

W grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC_{12-24/12h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie bromku tiotropium 18 µg/d (odpowiednio: 0,143 l [95%CI: 0,037; 0,249], p<0,05 oraz 0,137 l [95%CI: 0,015; 0,259], p<0,05).

Tabela 136. Analiza skuteczności w badaniu Fuhr 2012 – aklidyny 400 µg/2xd vs placebo.

	średnia [95%CI], l	p
FEV ₁ AUC _{0-12/12h} (dzień 1)	0,214 [0,166; 0,263]	<0,0001
FEV ₁ AUC _{0-12/12h} (dzień 15)	0,221 [0,136; 0,306]	<0,0001
FEV ₁ AUC _{12-24/12h} (dzień 1)	0,262 [0,203; 0,322]	<0,0001
FEV ₁ AUC _{12-24/12h} (dzień 15)	0,207 [0,142; 0,272]	<0,0001

	średnia [95%CI], l	p
FEV ₁ AUC _{0-24/24h} (dzień 1)	0,235 [0,183; 0,288]	<0,0001
FEV ₁ AUC _{0-24/24h} (dzień 15)	0,232 [0,174; 0,291]	<0,0001
FVC AUC _{0-12/12h} (dzień 1)	0,326 [0,227; 0,425]	≤0,0001
FVC AUC _{0-12/12h} (dzień 15)	0,288 [0,156; 0,421]	≤0,0001
FVC AUC _{12-24/12h} (dzień 1)	0,420 [0,316; 0,525]	≤0,0001
FVC AUC _{12-24/12h} (dzień 15)	0,318 [0,195; 0,442]	≤0,0001
FVC AUC _{0-24/24h} (dzień 1)	0,360 [0,266; 0,455]	≤0,0001
FVC AUC _{0-24/24h} (dzień 15)	0,321 [0,205; 0,436]	≤0,0001

Tabela 137. Analiza skuteczności w badaniu Fuhr 2012 - aklidyny 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.

	średnia [95%CI], l	p
FEV ₁ AUC _{0-12/12h} (dzień 1)	0,052 [0,002; 0,101]	<0,05
FEV ₁ AUC _{0-12/12h} (dzień 15)	-0,023 [-0,108; 0,061]	ns
FEV ₁ AUC _{12-24/12h} (dzień 1)	0,101 [0,041; 0,162]	<0,01
FEV ₁ AUC _{12-24/12h} (dzień 15)	0,078 [0,013; 0,143]	<0,05
FEV ₁ AUC _{0-24/24h} (dzień 1)	0,073 [0,020; 0,126]	<0,01
FEV ₁ AUC _{0-24/24h} (dzień 15)	0,048 [-0,010; 0,106]	ns
FVC AUC _{0-12/12h} (dzień 1)	0,042 [-0,059; 0,143]	ns
FVC AUC _{0-12/12h} (dzień 15)	-0,048 [-0,179; 0,083]	ns
FVC AUC _{12-24/12h} (dzień 1)	0,143 [0,037; 0,249]	<0,05
FVC AUC _{12-24/12h} (dzień 15)	0,137 [0,015; 0,259]	<0,05
FVC AUC _{0-24/24h} (dzień 1)	0,094 [-0,000; 0,189]	ns
FVC AUC _{0-24/24h} (dzień 15)	0,062 [-0,052; 0,176]	ns

Po 2 tygodniach leczenia, chorzy w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd wymagali stosowania mniejszej ilości leków doraźnych niż chorzy otrzymujący placebo (redukcja o 2,01 inhalacji na dobę [95%CI: 1,13; 2,90], p<0,0001). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami aklidyny 400 µg/2xd i tiotropium 18 µg/d.

Odsetek chorych przyjmujących co najmniej jedną inhalację leku doraźnego był mniejszy w grupie aklidyny (51,7%), niż w grupach placebo (73,3%) i tiotropium (75,0%).

Stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd w badaniu było związane z istotną statystycznie redukcją ciężkości duszności (p=0,026), kaszlu (p=0,039) i objawów

nocnych ($p=0,049$) w dniu 15 w porównaniu do placebo. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w grupach aklidyny i tiotropium.

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (brak danych dotyczących liczebności – założono liczebność populacji ITT).

[Redacted text block]

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaostrzenia POChP (3 zgłoszenia u 3 chorych), spośród których wszystkie wystąpiły podczas stosowania placebo. Jedno zaostrzenie POChP zostało uznane przez badaczy, jako stopnia 3-4 i spowodowało wycofanie chorego z badania. Jedno umiarkowane zaostrzenie POChP i jedno łagodne migotanie przedsionków (oba występujące podczas stosowania placebo) również spowodowały wycofanie chorych z badania. Zdarzenia niepożądane raportowane jedynie podczas leczenia aklidyny to: biegunka, wzdęcia, świąd, kaszel, zapalenie płuc, omdlenie, kontuzje, zmęczenie i ból kończyn. Wszystkie te zdarzenia raportowano 1 raz, z wyjątkiem biegunki, którą raportowano 2 razy.

Według autorów badania, u chorych z POChP bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ był bezpieczny i dobrze tolerowany, oraz powodował istotną statystycznie poprawę rozszerzenia oskrzeli, która była zbliżona do obserwowanej dla tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$.

Tabela 138. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012.




Rysunek 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs placebo (RR).



Rysunek 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs placebo (RD).



Rysunek 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs tiotropium (RR).





7.3 Singh 2012

Badanie Singh 2012 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym typu *crossover* z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 11 ośrodkach w Niemczech i Belgii, a jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do badania włączono 79 chorych, których średni wiek wynosił 61,1 roku, a 59% stanowili mężczyźni.

Chorzy przyjmowali kolejno jeden z następujących schematów leczenia: bromek aklidyny w dawce 100, 200 i 400 µg/2xd, formoterol 12 µg oraz placebo przez 7 dni. Przerwa po 7 dniach stosowania danej interwencji trwała 5-9 dni (*wash-out period*).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich randomizowanych chorych (populacja ITT).

W badaniu wykazano, że stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem wartości FEV₁ AUC₀₋₁₂, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄ oraz FEV₁ AUC₀₋₂₄ po 7 dniach o odpowiednio 208 ml [95%CI: 170; 247], p<0,0001; 189 ml [95%CI: 149; 228], p<0,0001 oraz 195 ml [95%CI: 158; 231], p<0,0001.

Po 7 dniach w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większą wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki niż w grupie placebo (154 ml [95%CI: 112; 197], p<0,0001).

Szczytowe wartości FEV₁ w dniu 1 i 7 były istotnie statystycznie większe w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd niż w grupie placebo (odpowiednio: 223 ml [95%CI: 187; 259], p<0,0001 oraz 242 ml [95%CI: 199; 285], p<0,0001).

Stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem wartości FVC AUC₀₋₁₂, FVC AUC₁₂₋₂₄ oraz FVC AUC₀₋₂₄ po 7 dniach o odpowiednio 274 ml [95%CI: 203; 345], p<0,001; 302 ml [95%CI: 227; 378], p<0,001 oraz 283 ml [95%CI: 214; 351], p<0,001.

Po 7 dniach w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większą wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki niż w grupie placebo (218 ml [95%CI: 133; 304], p<0,001).

Tabela 139. Analiza skuteczności w badaniu Singh 2012 – aklidyna 400 µg/2xd vs placebo.

	średnia [95%CI], ml	P
FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	208 [170; 247]	<0,0001
FEV ₁ AUC ₁₂₋₂₄	189 [149; 228]	<0,0001
FEV ₁ AUC ₀₋₂₄	195 [158; 231]	<0,0001
FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki	154 [112; 197]	<0,0001
Szczytowa wartość FEV ₁ (dzień 1)	223 [187; 259]	<0,0001
Szczytowa wartość FEV ₁ (dzień 7)	242 [199; 285]	<0,0001
FVC AUC ₀₋₁₂	274 [203; 345]	<0,001
FVC AUC ₁₂₋₂₄	302 [227; 378]	<0,001
FVC AUC ₀₋₂₄	283 [214; 351]	<0,001
FVC przed podaniem kolejnej dawki	218 [133; 304]	<0,001

Chorzy w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd wymagali stosowania mniejszej ilości leków doraźnych niż chorzy otrzymujący placebo (redukcja o 0,48 inhalacji na dobę, p<0,05).

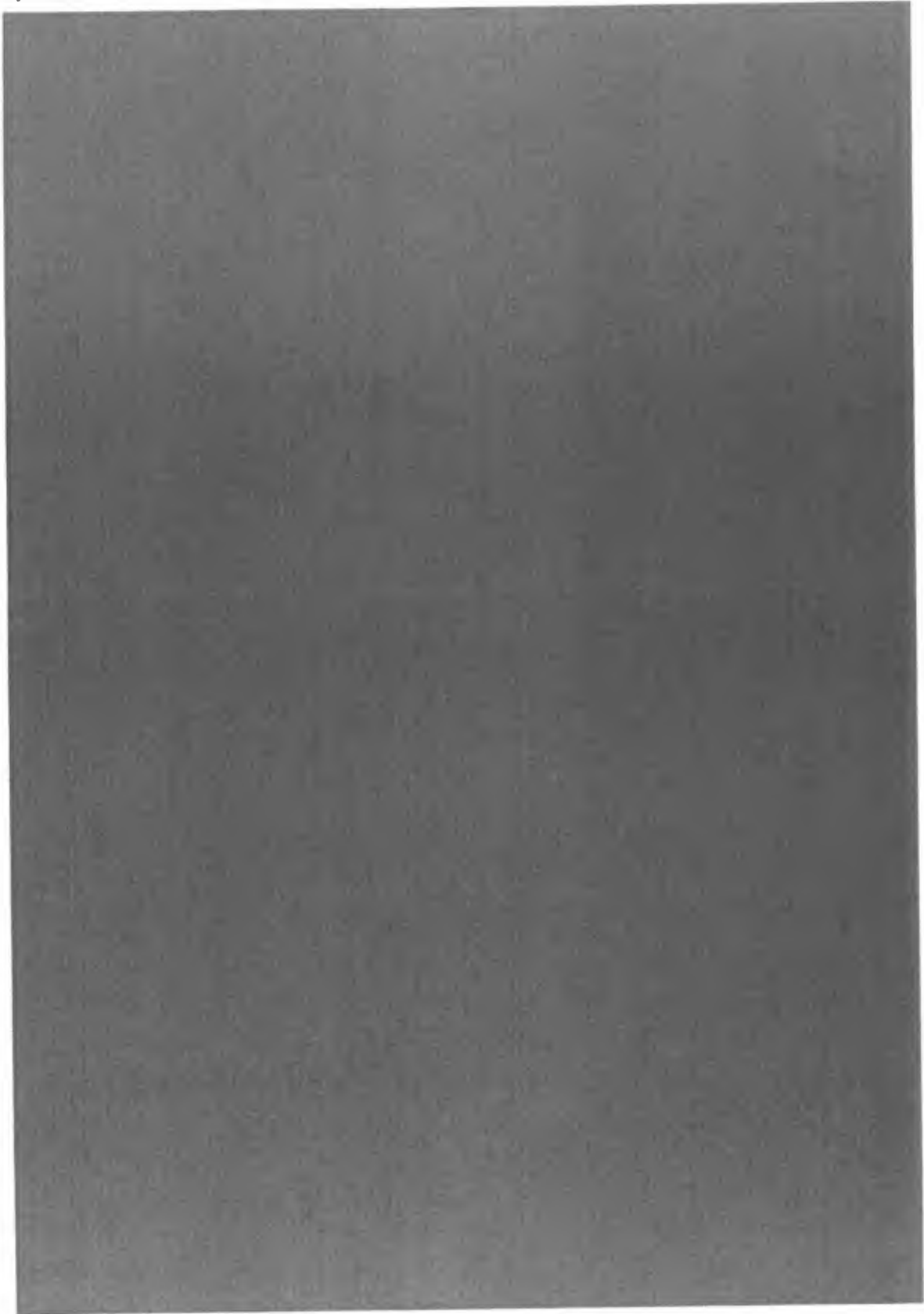
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz poszczególnych raportowanych zdarzeń niepożądanych były zbliżone podczas stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd i placebo.

Według autorów badania profil bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd był zbliżony do obserwowanego dla placebo.

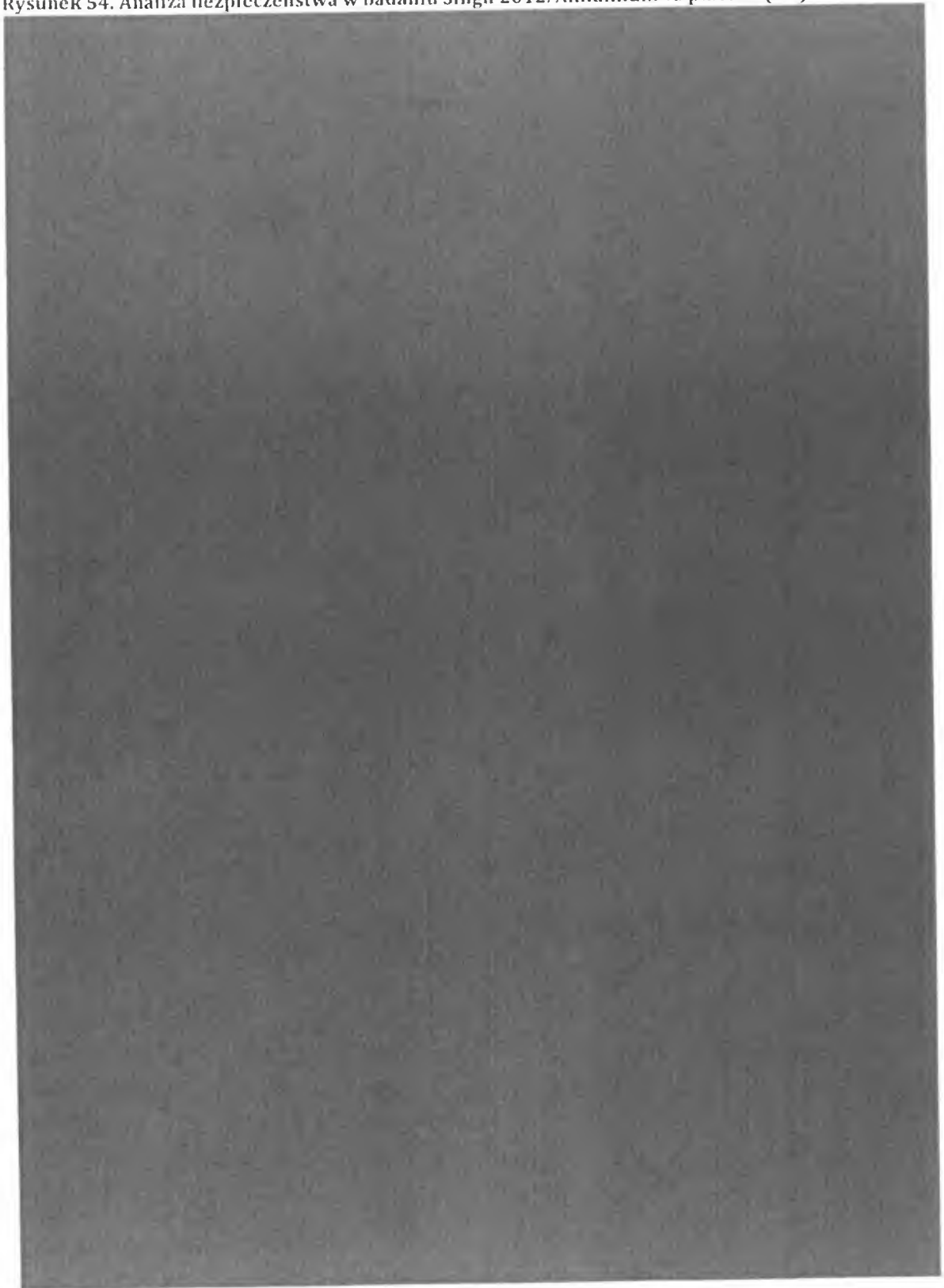
Tabela 140. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012.



Rysunek 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012. Aklidinium vs placebo (RR).



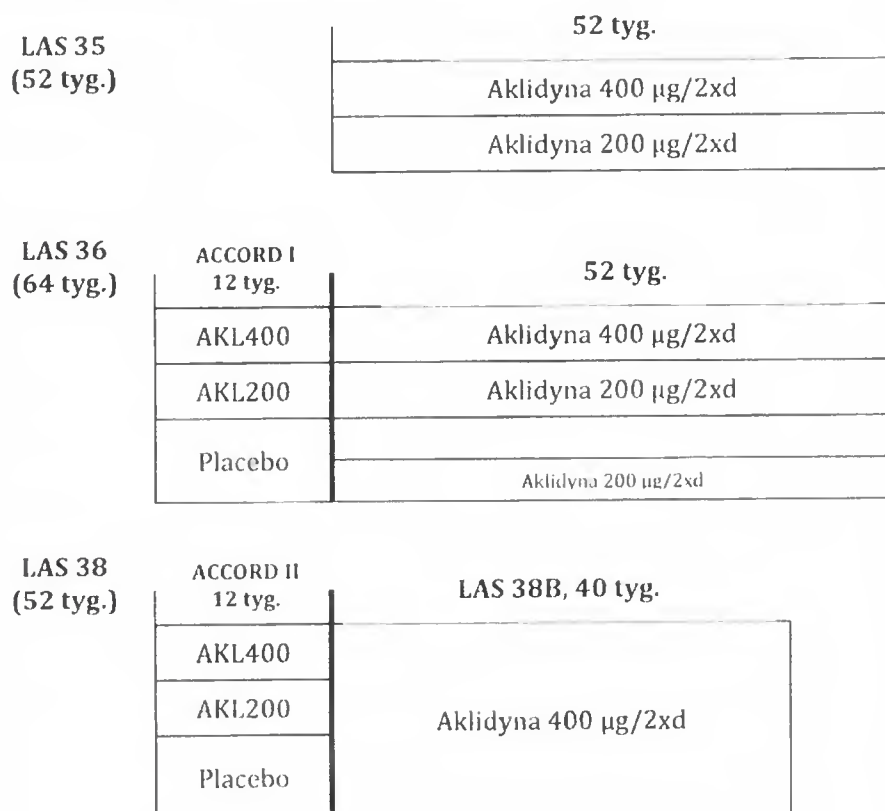
Rysunek 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012. Aklidinium vs placebo (RD).



7.4 Badania długoterminowe

Odnaleziono 3 badania długoterminowe oceniające bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd u chorych z POChP (patrz poniższy rysunek). Wyniki opublikowanych badań Gelb 2013 (LAS 35) i D'Urzo 2013 (LAS 36) uzupełniono wynikami zawartymi w pełnych raportach z badań dostarczonych przez Wnioskodawcę. Wyniki nieopublikowanego badania LAS 38B dostępne były jedynie w pełnym raporcie z badania dostarczonym przez Wnioskodawcę.

Rysunek 55. Schemat metodyki badań długoterminowych.



7.4.1 Gelb 2013

Badanie Gelb 2013 (LAS 35) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 106 ośrodkach w USA i 3 ośrodkach w Kanadzie. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania bromku aklidyny 200 lub 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do badania włączono 605 chorych, którzy byli randomizowani do grup bromku aklidyny 200 µg/2xd (N=312) i bromku aklidyny 400 µg/2xd (N=293). Leczenie stosowano przez 52 tygodnie zaślepionej fazy badania.

Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=602, 311 w grupie aklidyny 200 µg/2xd i 291 w grupie aklidyny 400 µg/2xd).

Stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd było bezpieczne i dobrze tolerowane w badaniu. Zdarzenia niepożądane raportowano u 192 (66%) chorych w grupie aklidyny 400 µg/2xd. Spośród zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów, najczęściej występowały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (84 chorych, 28,9%).

Tabela 141. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u ≥10% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.

Najczęściej występującymi poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd były zaostrzenia POChP raportowane u 58 (19,9%) chorych. Pozostałe zdarzenia wystąpiły u <5% chorych.

Tabela 142. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% populacji całkowitej - grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.

Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)	
Zaostrzenia POChP	58 (19,9)
Zapalenie nosogardzieli	13 (4,5)
Kaszel	11 (3,8)
Zapalenie zatok	12 (4,1)
Ból głowy	11 (3,8)
Ból pleców	10 (3,4)
Biegunka	9 (3,1)

Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (2,7)
Suchość w jamie ustnej	8 (2,7)
Ból stawów	8 (2,7)
Nudności	7 (2,4)
Zapalenie oskrzeli	6 (2,1)
Zakażenie układu moczowego	6 (2,1)
Zapalenie płuc	6 (2,1)
Obrzęk obwodowy	6 (2,1)

Tabela 143. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występujące u $\geq 2\%$ populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 43 (14,8%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w tej grupie chorych była suchość w ustach (8 chorych, 2,7%).

Tabela 144. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 2\%$ populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.

Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)	
Łącznie	43 (14,8)
Suchość w ustach	8 (2,7)
Kaszel	4 (1,4)
Ból głowy	4 (1,4)
Bezsenność	2 (0,7)
Zaostrzenia POChP	1 (0,3)

Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)	
Zapalenie nosogardzieli	1 (0,3)
Zapalenie oskrzeli	1 (0,3)
Biegunka	1 (0,3)
Zaparcia	1 (0,3)

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 20 (6,8%) chorych w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia były zaostrzenia POChP raportowane u 8 chorych (2,7%) w grupie aklidyny 400 µg/2xd.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 29 (10,0%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd. Spośród nich najczęściej występowały zaostrzenia POChP (6 chorych w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd).

Tabela 145. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥0,5% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.

Bromek aklidyny 400 µg/2xd, N=291, n (%)	
Łącznie	29 (10,0)
Zaostrzenia POChP	6 (2,1)
████████████████████	████
██████████	████
████████████████████	████

Zgon wystąpił u 1 chorego w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd podczas podwójnie zaślepionej fazy badania lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku (krwotok podopajęczynówkowy niezwiązany z leczeniem).

W badaniu wykazano, że długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.

7.4.2 D'Urzo 2013

Badanie D'Urzo 2013 (LAS 36) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 100 ośrodkach w USA i 6 ośrodkach w Kanadzie. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania bromku

aklidyny 200 lub 400 µg/2xd u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, którzy ukończyli badanie ACCORD I.

Do badania włączono łącznie 291 chorych, spośród których 139 (44 otrzymujących placebo i 95 otrzymujących bromek akolidyny 200 µg/2xd w badaniu ACCORD I) stosowało bromek akolidyny w dawce 200 µg/2xd, natomiast 152 chorych (46 otrzymujących placebo i 106 otrzymujących bromek akolidyny 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I) – bromek akolidyny w dawce 400 µg/2xd. Leczenie stosowano przez 52 tygodnie zaślepionej fazy badania.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=289).

Zdarzenia niepożądane raportowano łącznie u 112 (73,7%) chorych w grupie bromku akolidyny 400 µg/2xd, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – u 14 (9,2%) chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane – u 20 (13,2%) chorych.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (36,2%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (32,2%). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano zaostrzenia POChP (21,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (7,9%).

Tabela 146. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u ≥10% chorych stosujących bromek akolidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.

	Chorzy leczeni placebo w badaniu ACCORD I, N=46	Chorzy leczeni bromkiem akolidyny 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I, N=106	Łącznie, N=152, n (%)
Łącznie	35 (76,1)	77 (72,6)	112 (73,7)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	█	█	█
Zab. układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	█	█	█
Zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	█	█	█
Badania diagnostyczne	█	█	█
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	█	█	█
Zab. układu nerwowego	█	█	█

Tabela 147. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu D'Urzo 2013.

	Chorzy leczeni placebo w badaniu ACCORD I, N=46	Chorzy leczeni bromkiem aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu ACCORD I, N=106	Łącznie, N=152, n (%)
Łącznie	35 (76,1)	77 (72,6)	112 (73,7)
Zaostrzenia POChP	12 (26,1)	21 (19,8)	33 (21,7)
Zapalenie nosogardzieli	2 (4,3)	10 (9,4)	12 (7,9)
Infekcje górnych dróg oddechowych	2 (4,3)	6 (5,7)	8 (5,3)
Zakażenie układu moczowego	2 (4,3)	7 (6,6)	9 (5,9)
Ból stawów	2 (4,3)	3 (2,8)	5 (3,3)
Kaszel	3 (6,5)	2 (1,9)	5 (3,3)
Obrzęk obwodowy	2 (4,3)	3 (2,8)	5 (3,3)
Wysypka	0 (0,0)	5 (4,7)	5 (3,3)
Kontuzje	4 (8,7)	1 (0,9)	5 (3,3)
Zapalenie oskrzeli	1 (2,2)	4 (3,8)	5 (3,3)
Zapalenie zatok	1 (2,2)	3 (2,8)	4 (2,6)
Ból pleców	0 (0,0)	4 (3,8)	4 (2,6)
Duszność	2 (4,3)	2 (1,9)	4 (2,6)
Ból głowy	1 (2,2)	3 (2,8)	4 (2,6)

Tabela 148. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występujące u $\geq 2\%$ populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu D'Urzo 2013.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 19 (12,5%) chorych przyjmujących bromek aklidyny 400 µg/2xd. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w tej grupie chorych było zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,3%).

Tabela 149. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D’Urzo 2013.

	Chorzy leczeni placebo w badaniu ACCORD I, N=46	Chorzy leczeni bromkiem aklidyny 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I, N=106	Łącznie, N=152, n (%)
Łącznie	7 (15,2)	12 (11,3)	19 (12,5)
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (2,2)	1 (0,9)	2 (1,3)
Zakażenie układu moczowego	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Kaszel	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Duszność	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Nadciśnienie	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Obrzęk obwodowy	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Ból głowy	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy we krwi	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Bezsenność	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Ból gardła	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)
Świąd	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)

Zaostrzenia POChP raportowano u 30 (19,7%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd.

Zaostrzenia POChP powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 2 chorych z tej grupy.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 20 (13,2%) chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd. Spośród nich najczęściej występowały zaostżenia POChP (7 chorych w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd).

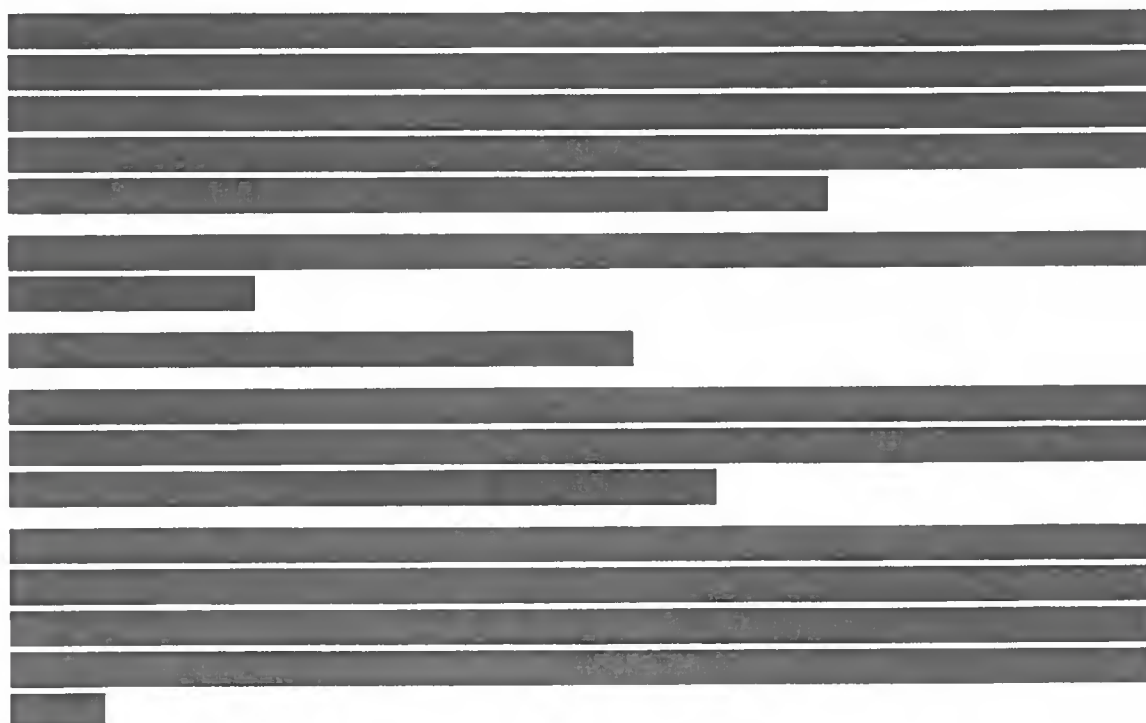
Tabela 150. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥1% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.

A large rectangular area of the document is completely redacted with a solid black fill, obscuring the data from Table 150.

Zgon wystąpił u 1 chorego przyjmującego bromek aklidyny 400 µg/2xd, jednak został on uznany przez badaczy za niemający związku z zastosowanym leczeniem.

W badaniu wykazano, że długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.

7.4.3 LAS 38B

A large rectangular area of the document is completely redacted with a solid black fill, obscuring the data under section 7.4.3 LAS 38B.

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

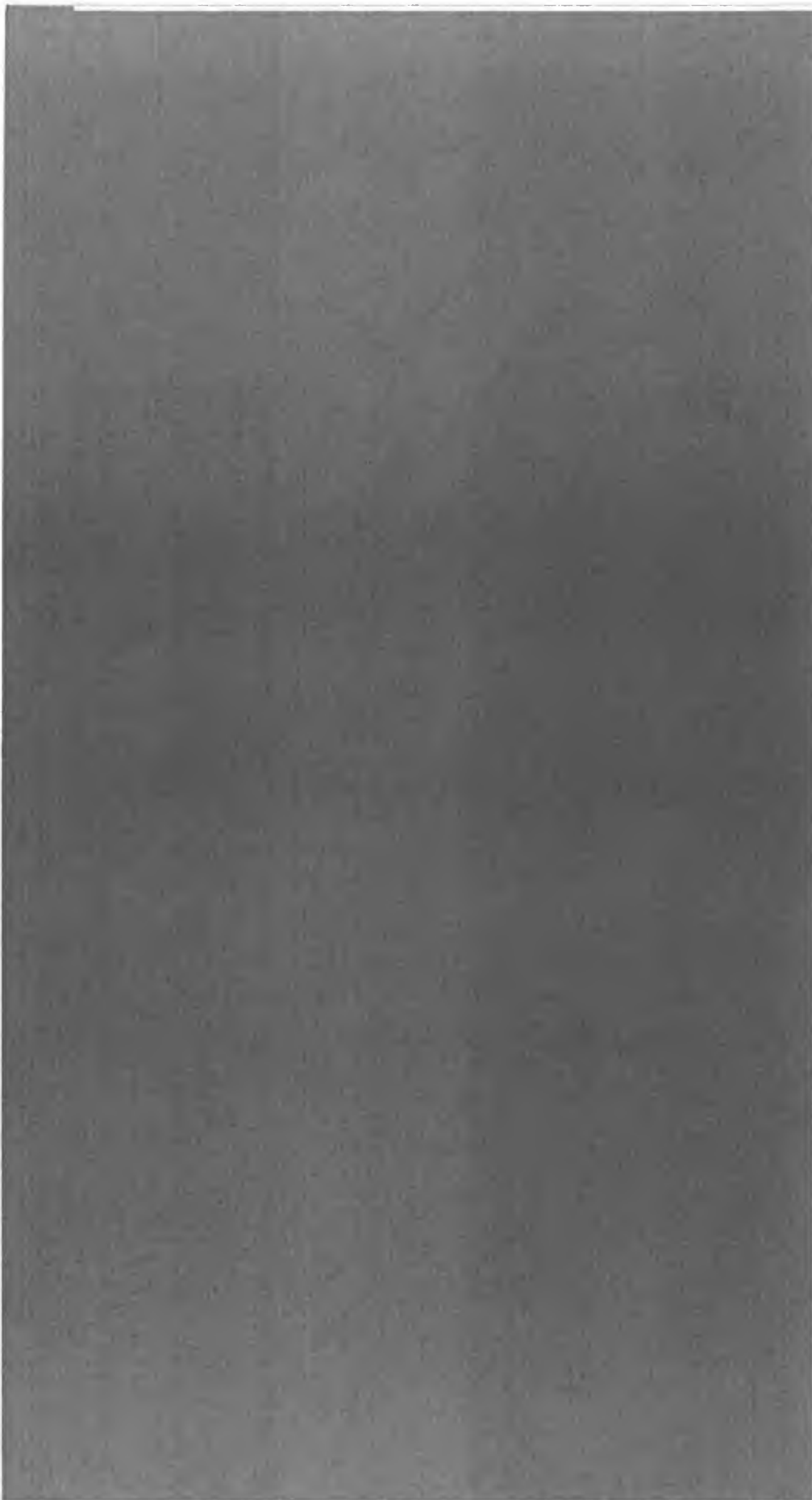
[Redacted]

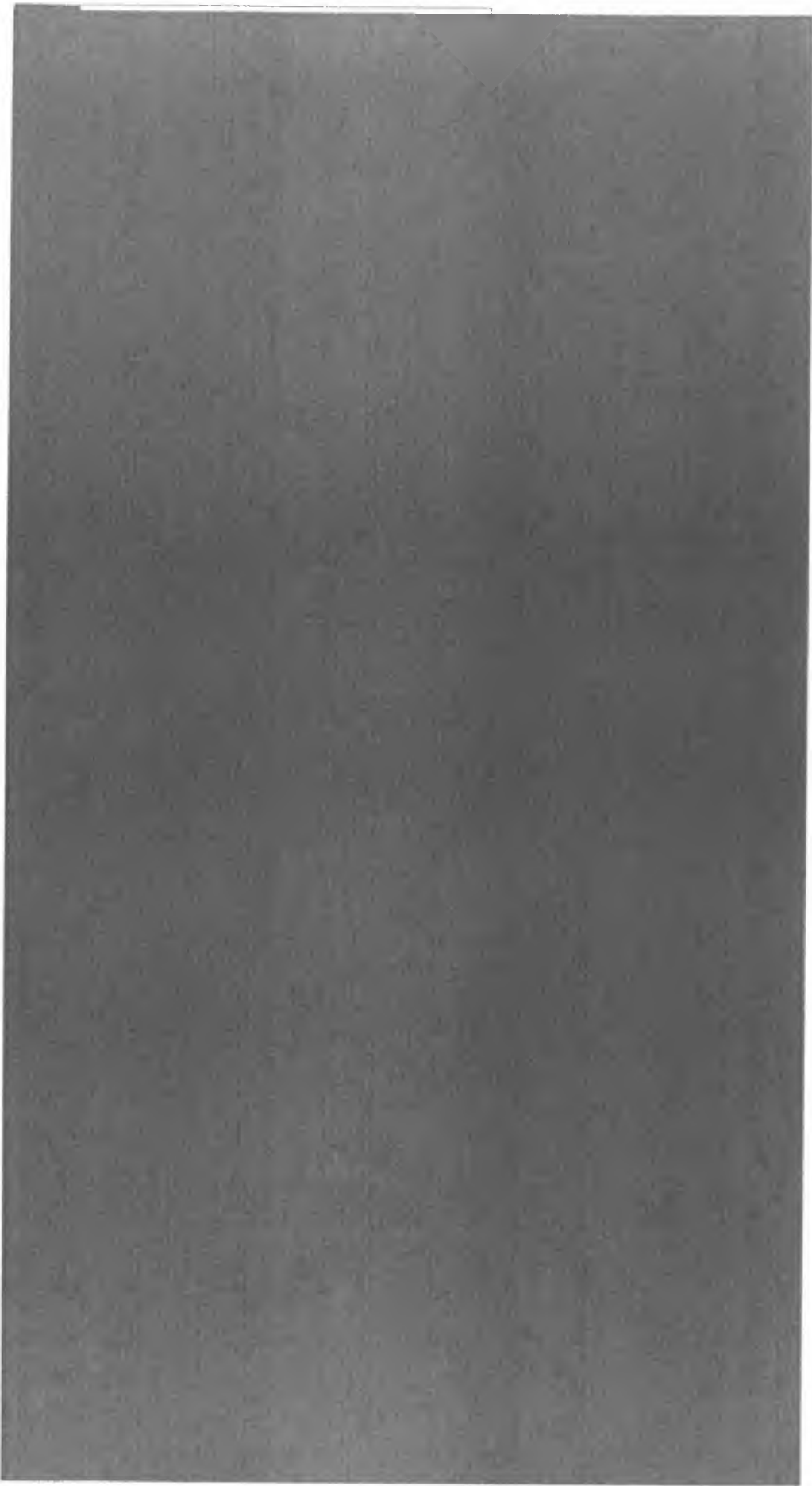
[Redacted]

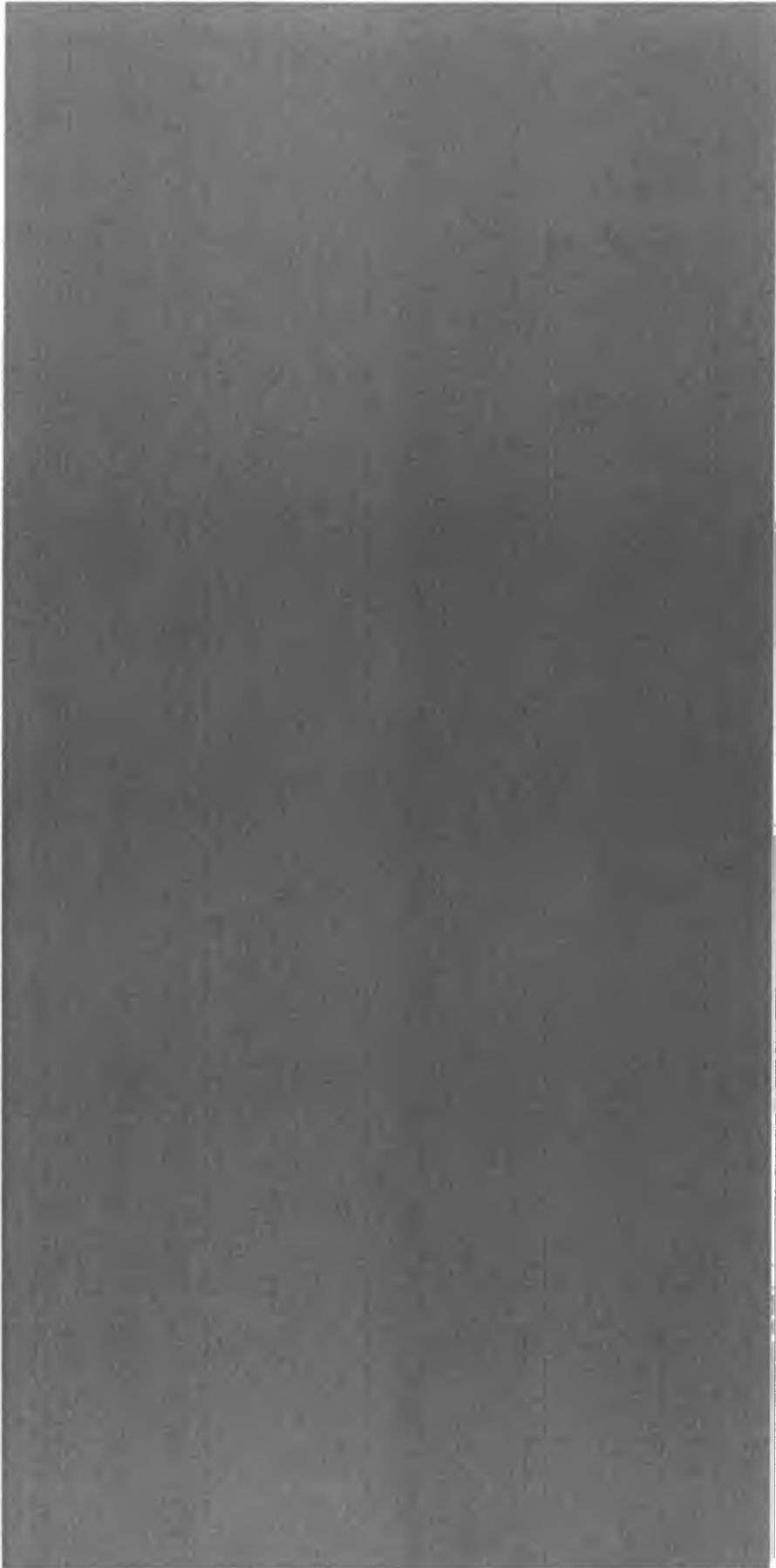
8 Zestawienie wyników

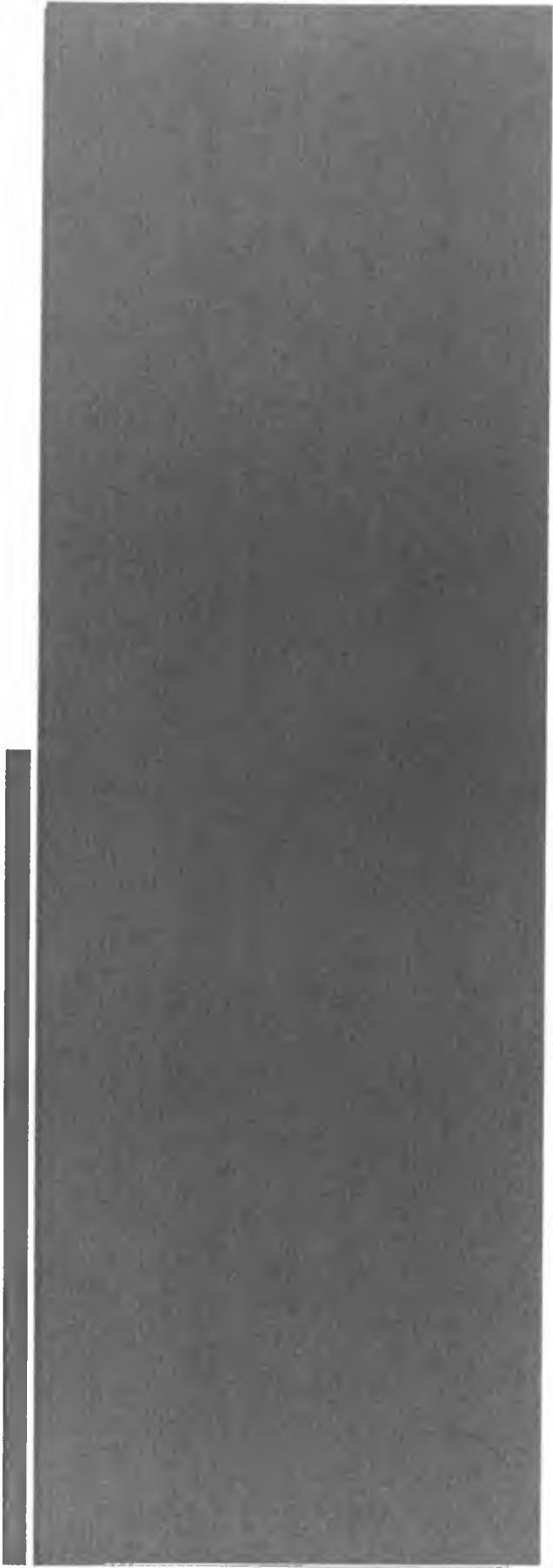
W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku aklidyny w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, na podstawie badań ACCORD I i ATTAIN oraz na podstawie wyników porównania pośredniego (dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Tabela 156. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo - zestawienie wyników.









[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9 Ograniczenia

Do niniejszej analizy włączono 22 opublikowane randomizowane badania kliniczne (2 badania aklidyna 400 µg/2xd vs placebo, 17 badań tiotropium 18 µg/d vs placebo oraz badania Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012). Wyniki badań Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012 przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013).

Ograniczeniem analizy jest brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią POChP (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci POChP. Z tego względu w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d w długim horyzoncie czasowym (powyżej 6 tygodni). Z tego względu w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę. Do porównania pośredniego włączono 19 badań RCT (2 oceniające stosowanie bromku aklidyny vs placebo i 17 oceniających stosowanie bromku tiotropium vs placebo). Porównanie pośrednie nie daje jednak możliwości jednoznacznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d ze względu na różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie LABA w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach) i w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium). Dodatkowo w badaniach stosowano różne definicje zaostrzeń POChP. Należy jednak podkreślić, że duża liczba badań pokrywa niehomogenną populację chorych na POChP obserwowaną w praktyce klinicznej i ogranicza potencjalne błędy związane z metodyką. Dodatkowo otrzymane wyniki porównania pośredniego są spójne z obserwowanymi w badaniu porównującym bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d przez okres 6 tygodni (badanie Beier 2013). Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania aklidyny z tiotropium w długim horyzoncie czasowym jest porównanie pośrednie, jakość dowodów, w tym liczba badań, wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne. Dodatkowo spójność wyników między sobą, tj. brak różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (skuteczności i bezpieczeństwa) i wyniki badania Beier 2013, podwyższają wiarygodność analizy.

[REDACTED]

W większości badań analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, w większości przypadków zdefiniowana jako chorzy, u których oceniono skuteczność po podaniu leku). Do analizy bezpieczeństwa w większości badań włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W 4 badaniach (Covelli 2005, Brusasco 2003, Casaburi 2000, Donohue 2002) nie określono populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.

[REDACTED]

Do porównania pośredniego nie włączono badania SHINE, gdyż zostało ono opublikowane po dacie przeprowadzenia porównania pośredniego bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d przez Wnioskodawcę. Spośród punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim w badaniu SHINE odnaleziono jedynie wyniki dla zmiany wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (różnica tiotropium vs placebo: 0,13 l [95%CI: 0,10; 0,17]). Dodatkowo wyniki badania SHINE są spójne z wynikami pozostałych badań oceniających stosowanie bromku tiotropium 18 µg/d vs placebo włączonych do porównania pośredniego (różnica tiotropium vs placebo: 0,083-0,184 l) i nie zmieniają wniosków analizy.

Ograniczeniem badań Fuhr 2012, Singh 2012 i Beier 2013 jest krótki horyzont czasowy (7-15 dni stosowania bromku aklidyny w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012 oraz 6 tygodni w badaniu Beier 2013) oraz brak raportowania twardych punktów końcowych, takich jak: zgony, jakość życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń. W badaniach skupiono się na ocenie parametrów spirometrycznych, a nie na twardych punktach końcowych, choć zgodnie z wytycznymi GOLD, oceniane parametry spirometryczne korelują z ciężkością choroby, są podstawą do przypisania stopnia ciężkości choroby i determinują postępowanie terapeutyczne.

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego w analizie, poszukiwano także badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badań opisowych (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) oraz abstraktów konferencyjnych dotyczących bromku aklidyny 400 µg/2xd. Do analizy włączono 3 badania długoterminowe: Gelb 2013 (LAS 35), D'Urzo 2013 (LAS 36) i LAS 38B, których wyniki dostarczają dodatkowych dowodów w kontekście długoterminowego (do 52 tygodni) bezpieczeństwa stosowania aklidyny. Ze względu na fakt braku powszechnej

dostępności jednego spośród badań długoterminowych (LAS 38B), jego wiarygodność może być obniżona.

10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (<http://www.controlled-trials.com/>, <http://clinicaltrials.gov/>) oraz pełnych raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią POChP (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci POChP, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do dnia 26.09.2013 r. zidentyfikowano 22 opublikowane badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w tym 5 opublikowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania ACCORD I i ATTAIN włączone do metaanaliz oraz badania Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012, których wyniki przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d przez okres >6 tygodni. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania ACCORD I i ATTAIN, oceniające stosowanie aklidyny vs placebo oraz 17 badań RCT oceniających stosowanie tiotropium vs placebo. Różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie LABA w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 9 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach), jak i różnice w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium) powodują jednak, że porównanie pośrednie bromku aklidyny z bromkiem tiotropium należy interpretować z ostrożnością.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do przeglądu włączono również 3 długoterminowe badania opisowe: Gelb 2013 (LAS 35), D'Urzo 2013 (LAS 36) i LAS 38B, których wyniki dostarczają dodatkowych dowodów w kontekście długoterminowego (do 52 tygodni) bezpieczeństwa stosowania aklidyny.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, dotyczących stosowania aklidyny vs placebo oraz aklidyny vs tiotropium jest odpowiednio wysoka oraz umiarkowana. Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (badania ACCORD I, ATTAİN oraz 17 badań tiotropium vs placebo) charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Łączna ocena jakości dowodów wyniosła średnio 3,42 pkt (zakres: 2-5 pkt). Badania ACCORD I, ATTAİN oraz 4 badania tiotropium vs placebo otrzymały maksymalną liczbę punktów. Krytyczna ocena pozostałych badań wynika z braku opisu metod randomizacji (12 badań), braku opisu metod zaślepienia (9 badań) oraz braku opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (9 badań). Badanie Beier 2013 otrzymało maksymalną liczbę punktów. Badanie Fuhr 2012 oceniono na 3 pkt, natomiast badanie Singh 2012 – na 4 pkt. W obu badaniach nie opisano metod zaślepienia, a w badaniu Fuhr 2012 dodatkowo nie opisano metod randomizacji.

Skuteczność bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo w badaniach ACCORD I i ATTAİN oceniano łącznie w populacji 917 chorych (spośród których 458 było randomizowanych do grupy przyjmujących bromek aklidyny 400 µg/2xd), zaś bezpieczeństwo – w populacji 918 chorych (459 chorych w grupie aklidyny).

Metaanaliza wyników badań ACCORD I i ATTAİN wykazała, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd związane było [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W obu badaniach obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń POChP na pacjenta na rok w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do grupy placebo (ACCORD 1: RR=0,52, p=0,009; ATTAİN: RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,94], p<0,05) oraz zmniejszenie częstości występowania nocnych i porannych objawów POChP, w tym m.in. duszności i kaszlu. Zmniejszenie objawów POChP sugeruje mniej ciężką postać choroby.

Metaanaliza wyników badań ACCORD 1 i ATTAİN wykazała zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w grupach aklidyny 400 µg/2xd i placebo. Stosowanie bromku aklidyny w badaniach związane było z istotnie statystycznie mniejszymi częstościami występowania zaostrzeń POChP oraz zaostrzeń POChP powodujących przerwanie leczenia w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (odpowiednio:

[REDACTED]

Częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były niskie i porównywalne w grupie aklidyny do częstości obserwowanych w grupie placebo.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d przez okres dłuższy niż 6 tygodni. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę (2 badania aklidyna vs placebo oraz 17 badań tiotropium vs placebo), która wykazała zbliżoną poprawę wartości spirometrycznych (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki, szczytowa wartość FEV₁), zbliżoną poprawę jakości życia i oceny duszności (wyniki kwestionariuszy SGRQ i TDI oraz odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyników) i zbliżony wpływ na częstość występowania zaostrzeń POChP i hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP dla aklidyny i tiotropium. Dla aklidyny vs tiotropium wykazano także porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Przedstawione porównanie pośrednie nie daje jednak możliwości jednoznacznej oceny skuteczności aklidyny w porównaniu z tiotropium ze względu na różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie LABA w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach) i w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium). Wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością. Wyniki te są jednak spójne z obserwowanymi w badaniu Beier 2013

porównującym bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d przez okres 6 tygodni, co podnosi ich wiarygodność.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W randomizowanym badaniu oceniającym preferencje chorych z POChP dotyczące stosowania inhalatorów Genuair® (dla bromku aklidyny) oraz Handihaler® (dla bromku tiotropium) wykazano, że po 2 tygodniach stosowania istotnie statystycznie większy odsetek chorych preferował inhalator Genuair® niż Handihaler® (79,1% vs 20,9%, $p < 0,00001$). Chorzy wykazywali również większą skłonność do kontynuowania stosowania inhalatora Genuair® niż Handihaler® (0 pkt – nie chce, 100 pkt – na pewno chce; 84,0 pkt vs 62,5 pkt, $p < 0,0001$).³⁵ Większą skłonność do kontynuowania stosowania inhalatora Genuair® niż Handihaler® wykazano także w badaniu Beier 2013 po 6 tygodniach leczenia (88,8 pkt vs 45,4 pkt, $p < 0,0001$). Należy podkreślić, że chorzy preferowali stosowania aklidyny niż tiotropium pomimo dawkowania leku 2 razy na dobę. Podawanie leku 2 razy na dobę może powodować lepszą kontrolę choroby niż w przypadku podawania raz dziennie.

W badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012 (czas stosowania leku: 7-15 dni) na podstawie oceny parametrów spirometrycznych wykazano, że skuteczność aklidyny 400 µg/2xd jest istotnie statystycznie większa niż obserwowana dla placebo oraz porównywalna do obserwowanej dla tiotropium 18 µg/d.

Długoterminowe stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd (do 52 tygodni) w badaniach niekontrolowanych (Gelb 2013, D'urzo 2013 i LAS 38B) było bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z POChP.

Bromek aklidyny 400 µg/2xd został uwzględniony w wytycznych GOLD z 2013 roku, jako nowy wziewny lek antycholinergiczny o przedłużonym działaniu, stanowiący alternatywę dla tiotropium.¹⁸

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 26.09.2013 r. zidentyfikowano 22 opublikowane badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w tym 5 opublikowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: badania ACCORD I i ATTAİN włączone do metaanaliz oraz badania Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012, których wyniki przedstawiono osobno z uwagi na typ badania (*crossover* w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012) oraz krótki czas stosowania leczenia (7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013). W badaniach ACCORD I, ATTAİN i Singh 2012 oceniano stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo, natomiast w badaniach Beier 2013 i Fuhr 2012 – bromku aklidyny 400 µg/2xd vs placebo i bromku aklidyny 400 µg/2xd vs bromek tiotropium 18 µg/d.

Do przeglądu włączono również 3 badania o niższej wiarygodności (badania długoterminowe) oceniające bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 µg/2xd w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią POChP (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci POChP, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki w populacji całkowitej chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bromek aklidyny 400 µg/2xd z bromkiem tiotropium 18 µg/d przez okres dłuższy niż 6 tygodni, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków metodą sieciową.

Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania ACCORD I i ATTAİN oceniające stosowanie aklidyny vs placebo oraz 17 badań RCT oceniających stosowanie tiotropium vs placebo. Różnice w metodyce badań (m.in. stosowanie β₂-mimetyków długo działających w badaniach tiotropium vs placebo: dozwolone w 8 badaniach, niedozwolone w 6 badaniach, brak informacji w 3 badaniach), jak i różnice w charakterystyce populacji (m.in. nieznacznie lepsza początkowa czynność płuc i mniejsze odsetki chorych z ciężką i bardzo ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w badaniach dla bromku aklidyny niż w badaniach dla tiotropium) powodują jednak, że porównanie pośrednie bromku aklidyny z bromkiem tiotropium należy interpretować z ostrożnością.

W ramach analizy wrażliwości określono efekt terapeutyczny z uwzględnieniem badania ACCORD II, [REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z placebo na podstawie badań metaanalizy wyników badań ACCORD I i ATTAIN oraz wyników badań Beier 2013, Fuhr 2012 i Singh 2012 (czas stosowania leczenia: 7-15 dni w badaniach Fuhr 2012 i Singh 2012, 6 tygodni w badaniu Beier 2013), a także wyników badań długofalowych wykazała:

- dla analizy skuteczności:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- w badaniu ACCORD I obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń POChP na pacjenta na rok w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do grupy placebo (0,79 dla placebo, 0,41 dla aklidyny, RR=0,52, p=0,009);
 - w badaniu ATTAIN obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń POChP na pacjenta na rok w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do grupy placebo (0,60 dla placebo, 0,40 dla aklidyny, RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,94], p<0,05);

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd w badaniu ACCORD I związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania nocnych objawów POChP w porównaniu do stosowania placebo (duszność MD=-0,31 pkt [95%CI: -0,52; -0,10], p=0,003; kaszel MD=-0,46 pkt [95%CI: -0,73; -0,19], p=0,0008; produkcja płwociny MD=-0,42 pkt [95%CI: -0,61; -0,23], p<0,0001; świszczący oddech MD=-0,53 pkt [95%CI: -0,78; -0,28], p<0,0001);
 - w badaniu ACCORD I w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów nocnych na aktywność (duszność w ciągu ostatnich 12 godzin MD=-0,25 pkt [95%CI: -

0,41; -0,09], $p=0,002$; kaszel w czasie snu w nocy MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,30; 0,02], $p=0,08$ - wynik nieistotny statystycznie) i sen (objawy oddechowe MD=-0,18 pkt [95%CI: -0,30; -0,06], $p=0,003$), a także mniejszy stopień nasilenia oraz mniejszy wpływ objawów porannych (nasilenie duszności w pierwszej godzinie po obudzeniu MD=-0,23 pkt [95%CI: -0,37; -0,09], $p=0,002$; wpływ duszności na poranne czynności MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,38; -0,12], $p=0,0003$);

- w badaniu ACCORD 1 produkcja płwociny była istotnie statystycznie mniejsza w grupie bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ niż w grupie placebo (produkcja w ciągu nocy MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,24; -0,004], $p=0,04$; produkcja w ciągu 24 godzin MD=-0,18 pkt [95%CI: -0,31; -0,05], $p=0,006$);

- [REDACTED]
- w badaniu Beier 2013 wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄ oraz FEV₁ AUC₀₋₁₂ po 6 tygodniach w porównaniu do stosowania placebo (odpowiednio: MD=0,15 l [95%CI: 0,09; 0,21], $p<0,00001$; MD=0,16 l [95%CI: 0,10; 0,22], $p<0,00001$ oraz MD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], $p<0,00001$);
 - w badaniu Beier 2013 w grupie aklidyny obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV₁ rano oraz szczytowej wartości FEV₁ wieczorem po 6 tygodniach (odpowiednio: MD=0,14 l [95%CI: 0,08; 0,20], $p<0,00001$; MD=0,12 l [95%CI: 0,06; 0,19], $p=0,0002$; MD=0,18 l [95%CI: 0,12; 0,24], $p<0,00001$ oraz MD=0,18 l [95%CI: 0,12; 0,24], $p<0,00001$);
 - w badaniu Fuhr 2012 wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC₀.

12/12h, FEV₁ AUC_{12-24/12h} oraz FEV₁ AUC_{0-24/24h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do stosowania placebo (w dniu 1 odpowiednio: 0,214 l [95%CI: 0,166; 0,263], p<0,0001; 0,262 l [95%CI: 0,203; 0,322], p<0,0001 oraz 0,235 l [95%CI: 0,183; 0,288], p<0,0001; w dniu 15 odpowiednio: 0,221 l [95%CI: 0,136; 0,306], p<0,0001; 0,207 l [95%CI: 0,142; 0,272], p<0,0001 oraz 0,232 l [95%CI: 0,174; 0,291], p<0,0001);

- w badaniu Fuhr 2012 w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC_{0-12/12h}, FVC AUC_{12-24/12h} oraz FVC AUC_{0-24/24h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (w dniu 1 odpowiednio: 0,326 l [95%CI: 0,227; 0,425], p≤0,0001; 0,420 l [95%CI: 0,316; 0,525], p≤0,0001 oraz 0,360 [95%CI: 0,266; 0,455], p≤0,0001; w dniu 15 odpowiednio: 0,288 l [95%CI: 0,156; 0,421], p≤0,0001; 0,318 l [95%CI: 0,195; 0,442], p≤0,0001 oraz 0,321 l [95%CI: 0,205; 0,436], p≤0,0001);
 - w badaniu Singh 2012 wykazano, że stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem wartości FEV₁ AUC₀₋₁₂, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄ oraz FEV₁ AUC₀₋₂₄ po 7 dniach o odpowiednio 0,208 l [95%CI: 0,170; 0,247], p<0,0001; 0,189 l [95%CI: 0,149; 0,228], p<0,0001 oraz 0,195 l [95%CI: 0,158; 0,231], p<0,0001;
 - w badaniu Singh 2012 po 7 dniach w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większą wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki niż w grupie placebo (0,154 l [95%CI: 0,112; 0,197], p<0,0001);
 - w badaniu Singh 2012 szczytowe wartości FEV₁ w dniu 1 i 7 były istotnie statystycznie większe w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd niż w grupie placebo (odpowiednio: 0,223 l [95%CI: 0,187; 0,259], p<0,0001 oraz 0,242 l [95%CI: 0,199; 0,285], p<0,0001);
 - w badaniu Singh 2012 stosowanie bromku aklidyny w dawce 400 µg/2xd związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem wartości FVC AUC₀₋₁₂, FVC AUC₁₂₋₂₄ oraz FVC AUC₀₋₂₄ po 7 dniach o odpowiednio 0,274 ml [95%CI: 0,203; 0,345], p<0,001; 0,302 l [95%CI: 0,227; 0,378], p<0,001 oraz 0,283 l [95%CI: 0,214; 0,351], p<0,001;
 - w badaniu Singh 2012 po 7 dniach w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większą wartość FVC przed podaniem kolejnej dawki niż w grupie placebo (0,218 l [95%CI: 0,133; 0,304], p<0,001).
- dla analizy bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane po rozpoczęciu stosowania leczenia łącznie, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i placebo

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie oraz
zdarzenia niepożądane inne niż zaostrzenia POChP powodujące
przerwanie leczenia [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- w badaniu Beier 2013 częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 były niskie ($< 2,5\%$) i zbliżone w grupach bromku aklidyny $400 \mu\text{g}/2\text{xd}$ i placebo;
- w badaniu Beier 2013 odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia były niewielkie ($\leq 3,5\%$) i zbliżone w grupach bromku aklidyny $400 \mu\text{g}/2\text{xd}$ i placebo;
- w badaniu Fuhr 2012 zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością podczas stosowania bromku aklidyny $400 \mu\text{g}/2\text{xd}$ i placebo [redacted]
[redacted]
- w badaniu Fuhr 2012 zaostrzenia POChP raportowano częściej w grupie placebo niż w grupie bromku aklidyny $400 \mu\text{g}/2\text{xd}$, ale różnica nie była istotna statystycznie [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- o w badaniach długoterminowych LAS 35, D'Urzo 2013 (LAS 36) i LAS 38B najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które raportowano u odpowiednio 19,9%, 21,7% oraz [REDACTED] chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd.

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o metaanalizę sieciową (porównanie pośrednie) dostarczoną przez Wnioskodawcę wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- o w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 12 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (-0,01 l [95%CrI: -0,05; 0,04], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 39%;
- o w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d obserwowany po 24 tygodniach wzrost wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki był zbliżony (0,02 l [95%CrI: -0,05; 0,08], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 72%;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- o w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach była porównywalna (-1,00 pkt [95%CrI: -2,81; 0,80], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 86%;
 - o w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach była większa niż w grupie bromku tiotropium 18 µg/d, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (-2,14 pkt [95%CrI: -4,42; 0,13], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 97%;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach była zbliżona (0,16 pkt [95%CrI: -0,31; 0,63], p=ns). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 74%;
- w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d zmiana wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach była zbliżona (0,08 pkt [95%CrI: -0,53; 0,69]). Prawdopodobieństwo, że bromek aklidyny jest lepszy od tiotropium wynosi 60%;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- dla analizy bezpieczeństwa:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o badanie Beier 2013 (czas stosowania leczenia 6 tygodni) wykazała:

- dla analizy skuteczności:
 - wzrost wartości FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄, FEV₁ AUC₀₋₁₂, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV₁ rano oraz szczytowej wartości FEV₁ wieczorem po 6 tygodniach był porównywalny w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d (odpowiednio: MD=0,01 l [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; MD=0,04 l [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; MD=-0,02 l [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; MD=0,04 l [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; MD=-0,04 l [95%CI: -0,09; 0,01], p=ns; MD=0,01 l [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns oraz MD=0,02 l [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns);
- dla analizy bezpieczeństwa:
 - częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 były niskie (<2,5%) i zbliżone w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d;
 - częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były niskie (≤2,5%) i zbliżone w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d;
 - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia były niewielkie (≤3,5%) i zbliżone w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d.

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o opublikowane badanie Fuhr 2012 (badanie typu *crossover*, czas stosowania leczenia 15 dni) wykazała:

- dla analizy skuteczności:
 - w badaniu Fuhr 2012 wykazano, że stosowanie bromku aklidyny 400 µg/2xd powoduje istotnie statystycznie zwiększenie wartości FEV₁ AUC_{0-12/12h}, FEV₁ AUC_{12-24/12h} oraz FEV₁ AUC_{0-24/24h} w dniu 1 (odpowiednio: 0,052 l [95%CI: 0,002; 0,101], p<0,05; 0,101 l [95%CI: 0,041; 0,162], p<0,01 oraz

0,073 l [95%CI: 0,020; 0,126], $p < 0,01$) oraz FEV₁ AUC_{12-24/12h} w dniu 15 (0,078 l [95%CI: 0,013; 0,143], $p < 0,05$) w porównaniu do stosowania bromku tiotropium 18 µg/d;

- w badaniu Fuhr 2012 w grupie bromku aklidyny 400 µg/2xd obserwowano istotnie statystycznie większe wartości FVC AUC_{12-24/12h} w dniach 1 i 15 w porównaniu do obserwowanych w grupie bromku tiotropium 18 µg/d (odpowiednio: 0,143 l [95%CI: 0,037; 0,249], $p < 0,05$ oraz 0,137 l [95%CI: 0,015; 0,259], $p < 0,05$).

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- w badaniu Fuhr 2012 zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością podczas stosowania bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d (RR=2,25 [95%CI: 0,65; 7,85], $p = ns$; RD=0,13 [95%CI: -0,06; 0,33], $p = ns$; NNT=na).

12 Wnioski

Ze względu na brak wyników badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji oddzielnie w populacji chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika $FEV_1 < 50\%$ oraz ujemną próbą rozkurczową) i w populacji chorych niekwalifikujących się do ciężkiej postaci choroby, wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie w tych populacjach chorych jest ograniczone.

Skuteczność i bezpieczeństwo bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oceniono na podstawie 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (ACCORD I, ATTAIN, Beier 2013, Fuhr 2012, Singh 2012). Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ z bromkiem tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$ (brak opublikowanych badań porównujących oba leki przez okres >6 tygodni) w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań ACCORD I i ATTAIN (bromek aklidyny vs placebo) oraz 17 badań porównujących stosowanie tiotropium vs placebo.


Bromek aklidyny charakteryzuje się większą skutecznością niż placebo zarówno w kontekście wskaźników spirometrycznych, jak w redukcji objawów choroby (liczba zaostrzeń, poprawa kliniczna), przy braku wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Wnioskowanie o skuteczności bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$ jest możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność we wszystkich analizowanych punktach końcowych i zbliżony profil bezpieczeństwa dla porównania aklidyna vs tiotropium, jednak wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na heterogeniczność populacji chorych włączonych do poszczególnych badań oraz akceptowane ograniczenia metodyki.

Należy podkreślić, że za podwyższeniem wiarygodności wyników porównania pośredniego przemawiają wyniki najnowszego badania, bezpośrednio porównującego bromek aklidyny z tiotropium przez okres 6 tygodni, które są spójne i wykazują, że nie można wskazać przewagi skuteczności ani bezpieczeństwa któregośkolwiek z analizowanych długo działających leków przeciwcholinergicznym.

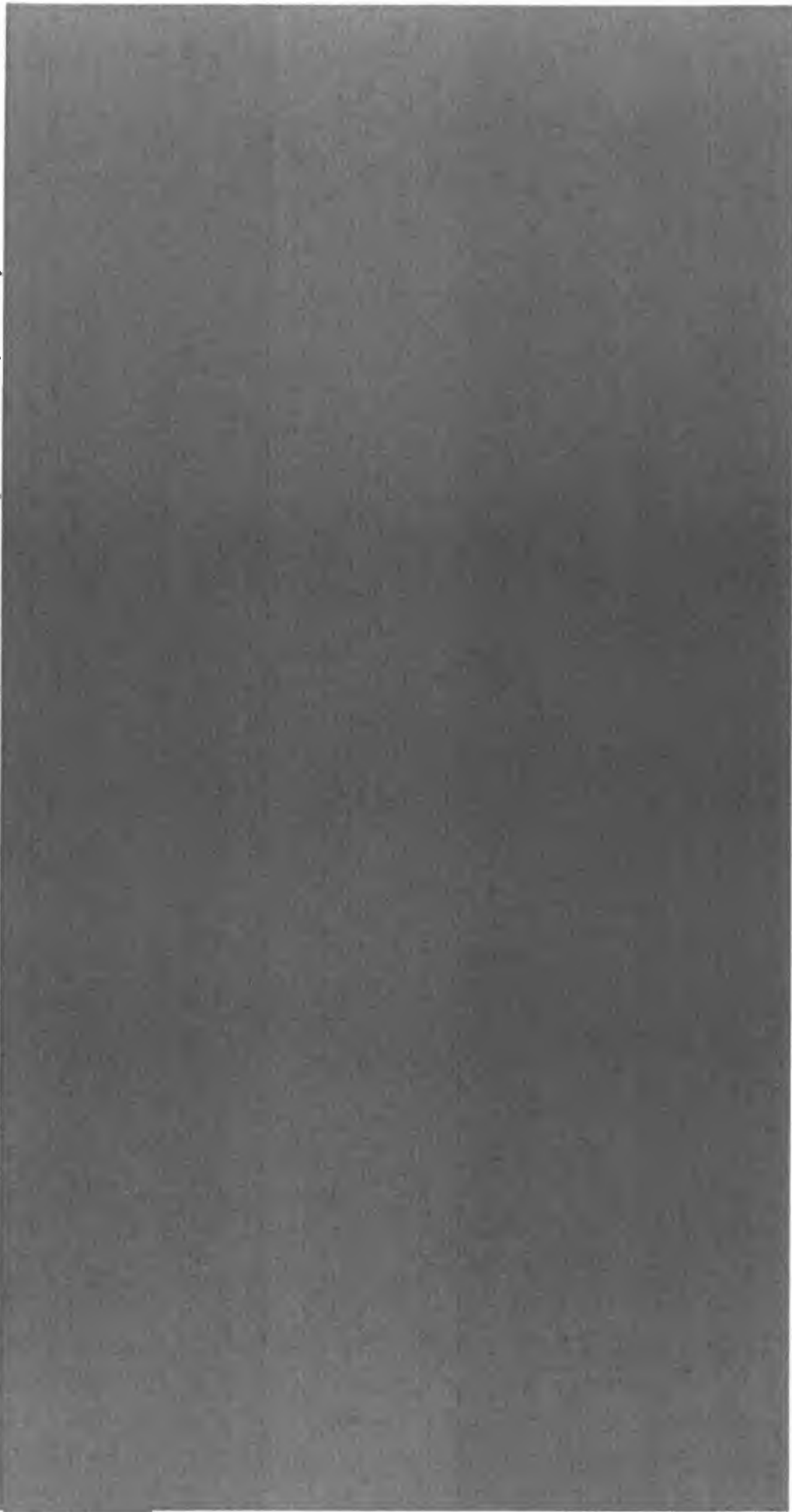
Wykazane korzyści kliniczne oraz profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, wskazują na bromek aklidyny jako na technologię alternatywną dla dotychczas dostępnego leczenia.

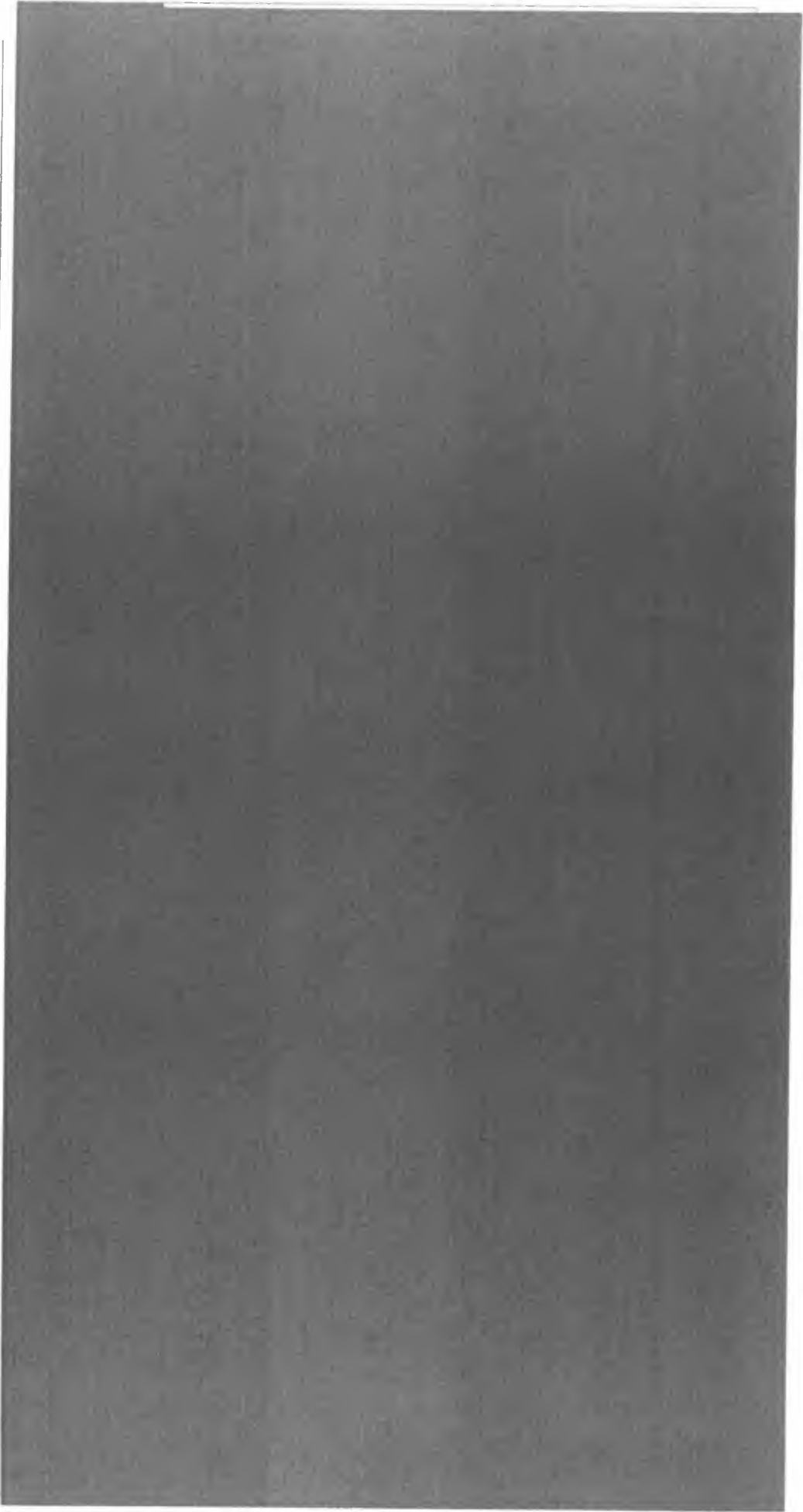
Jakość badań ACCORD I i ATTAIN została uznana za wysoką (po 5 pkt), i zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania bromku aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy uznać za wysoką. Za

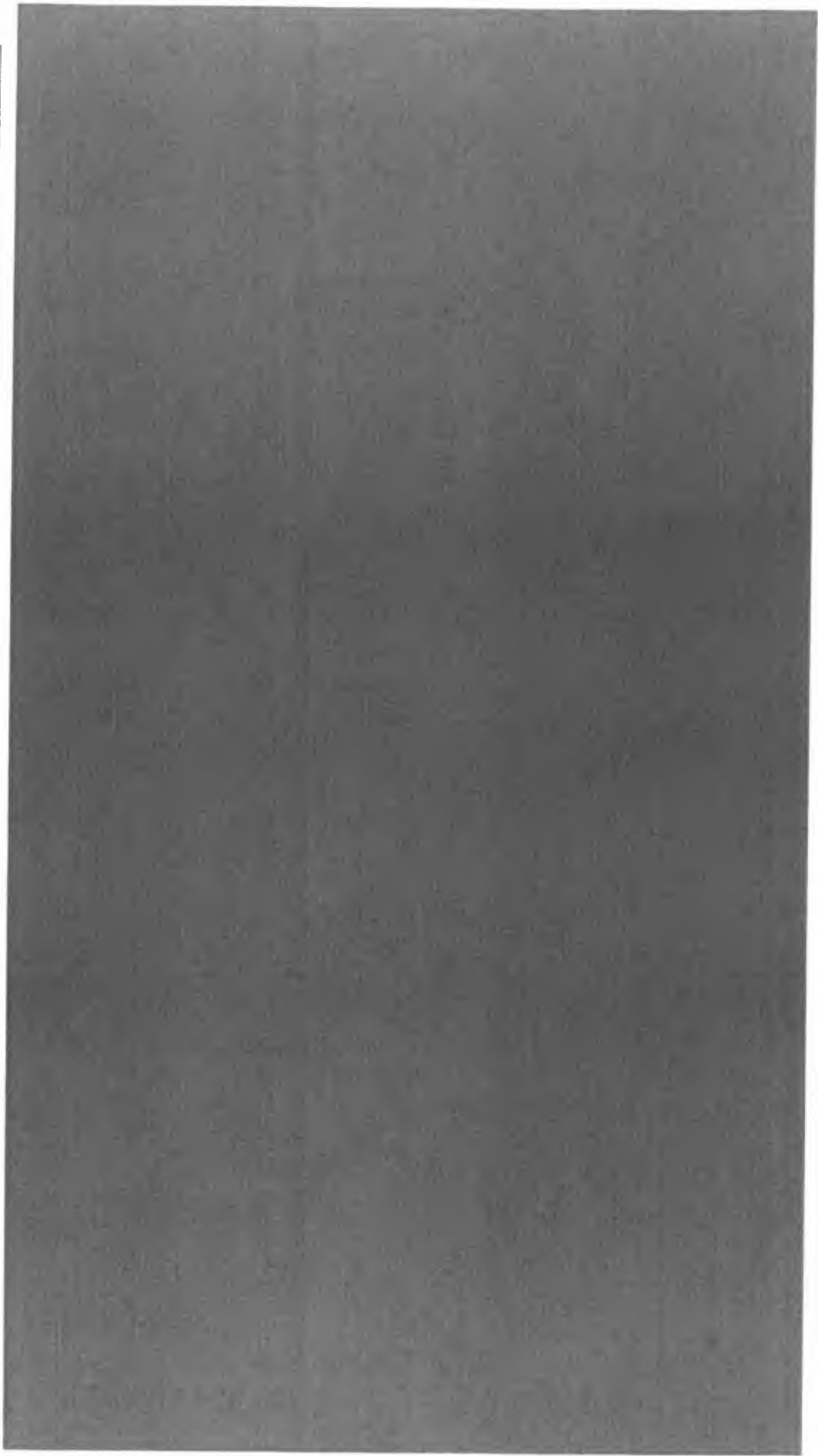


podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (w badaniach ACCORD I i ATTAIN: N=918 dla analizy bezpieczeństwa i N=917 dla analizy skuteczności). W poniższej tabeli zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.³⁶ W aneksie 13.7 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

Tabela 160. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

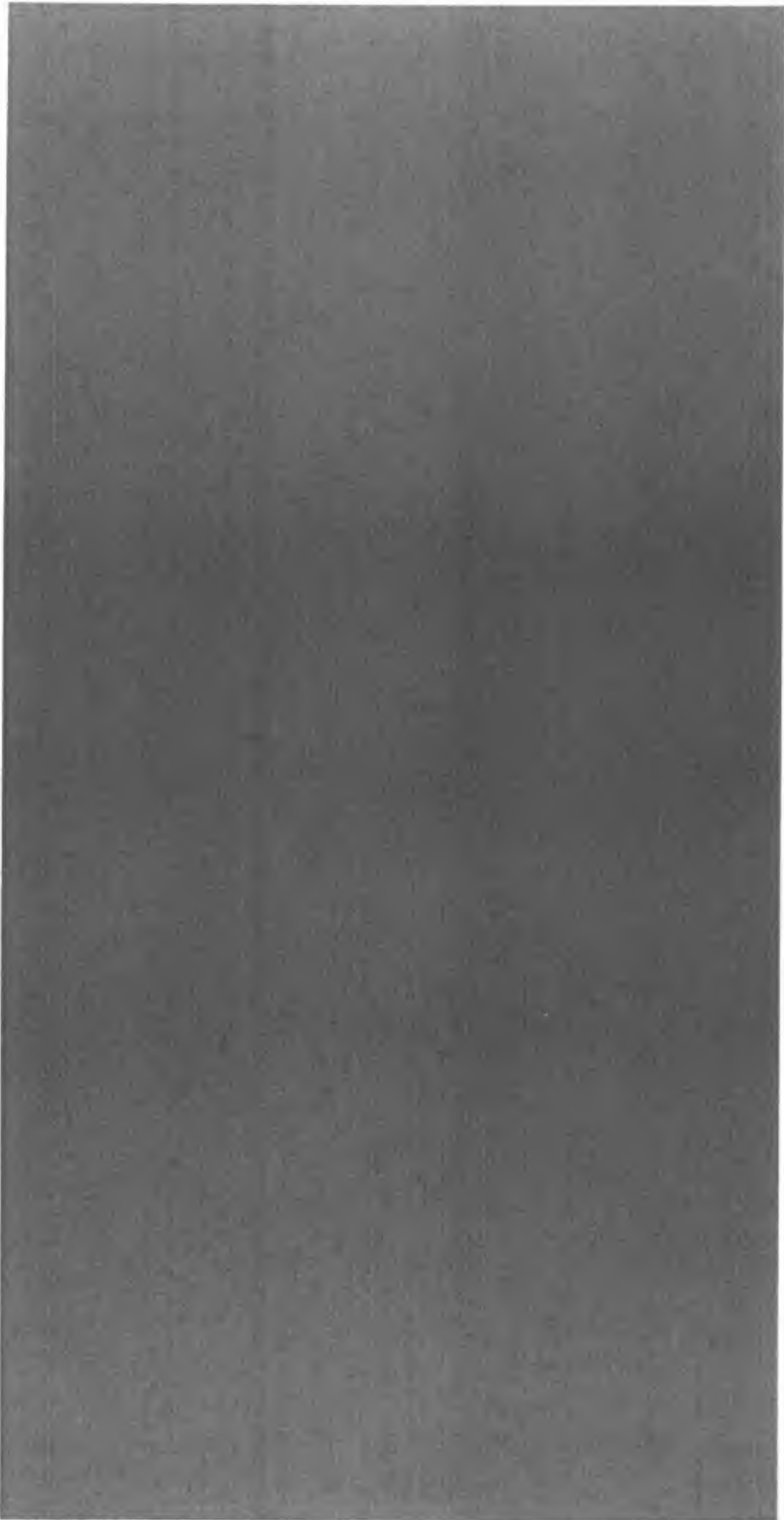


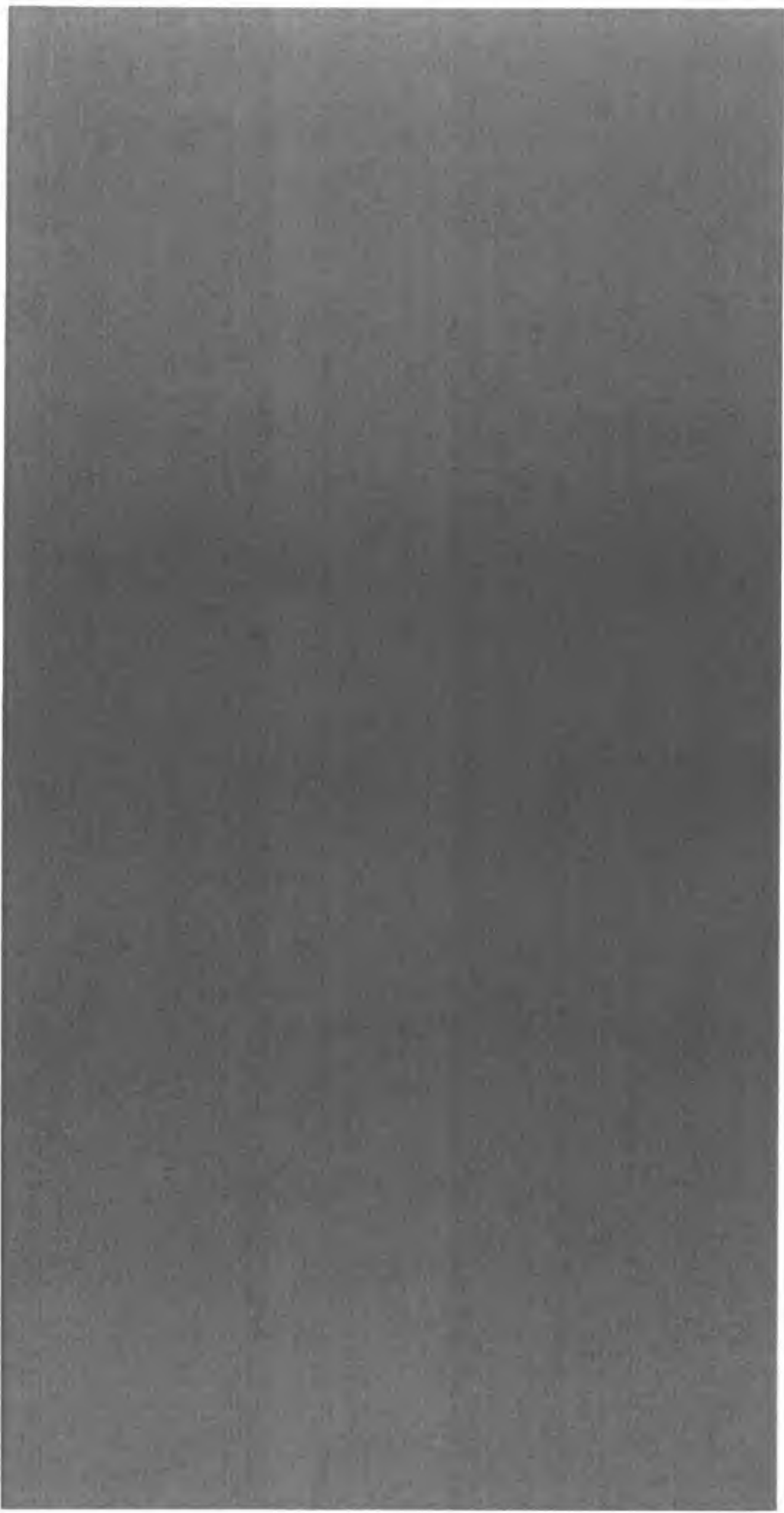


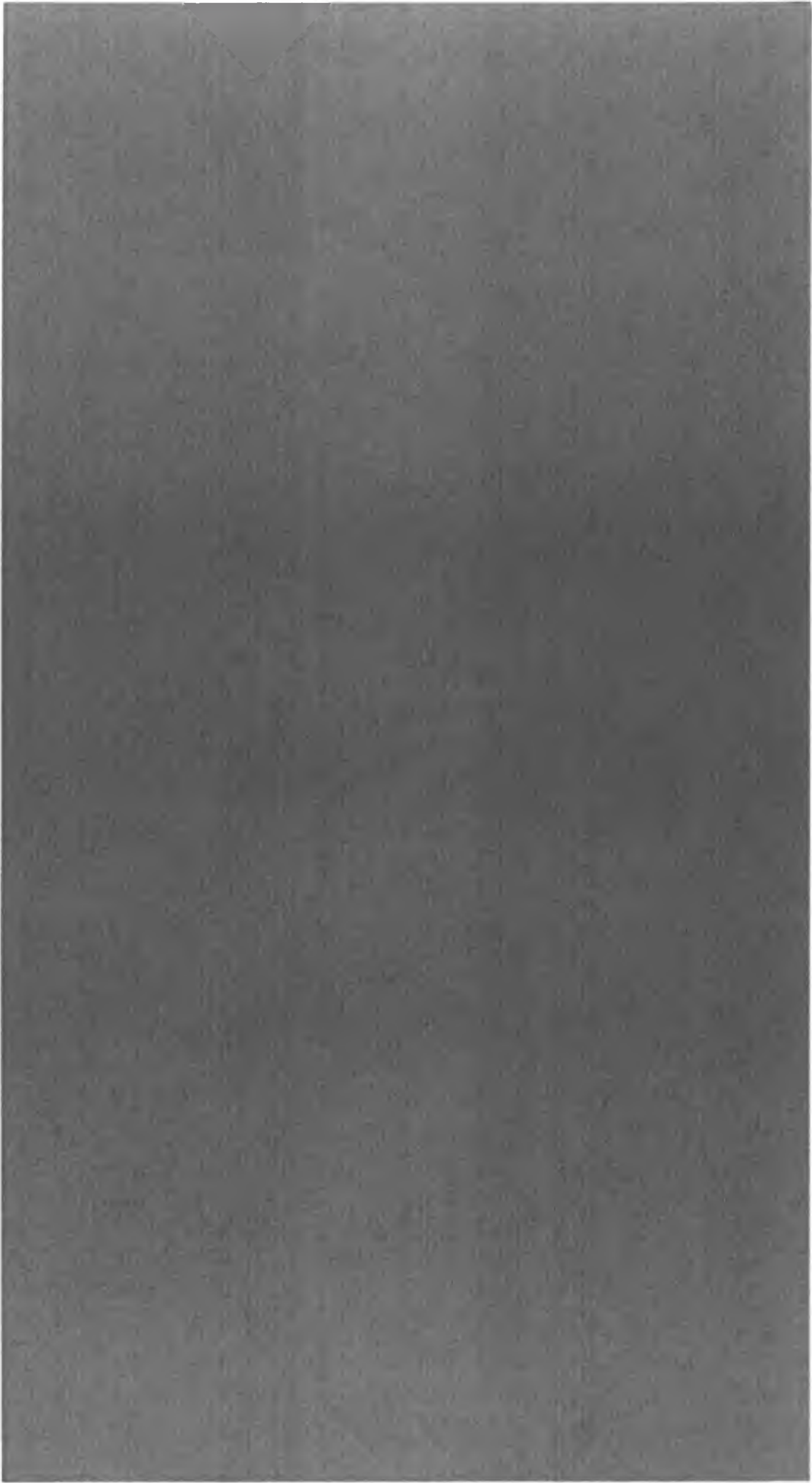


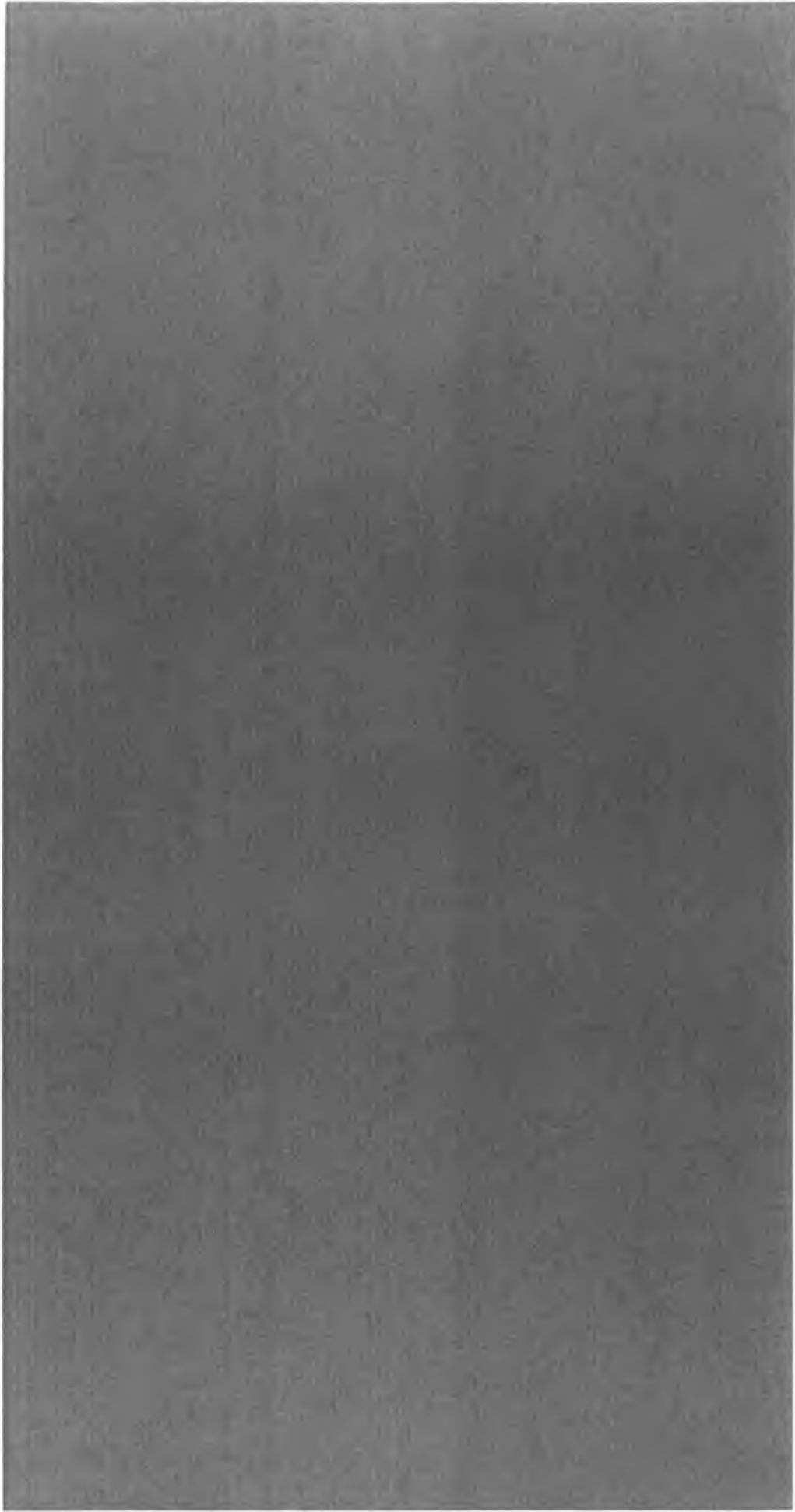
[REDACTED]

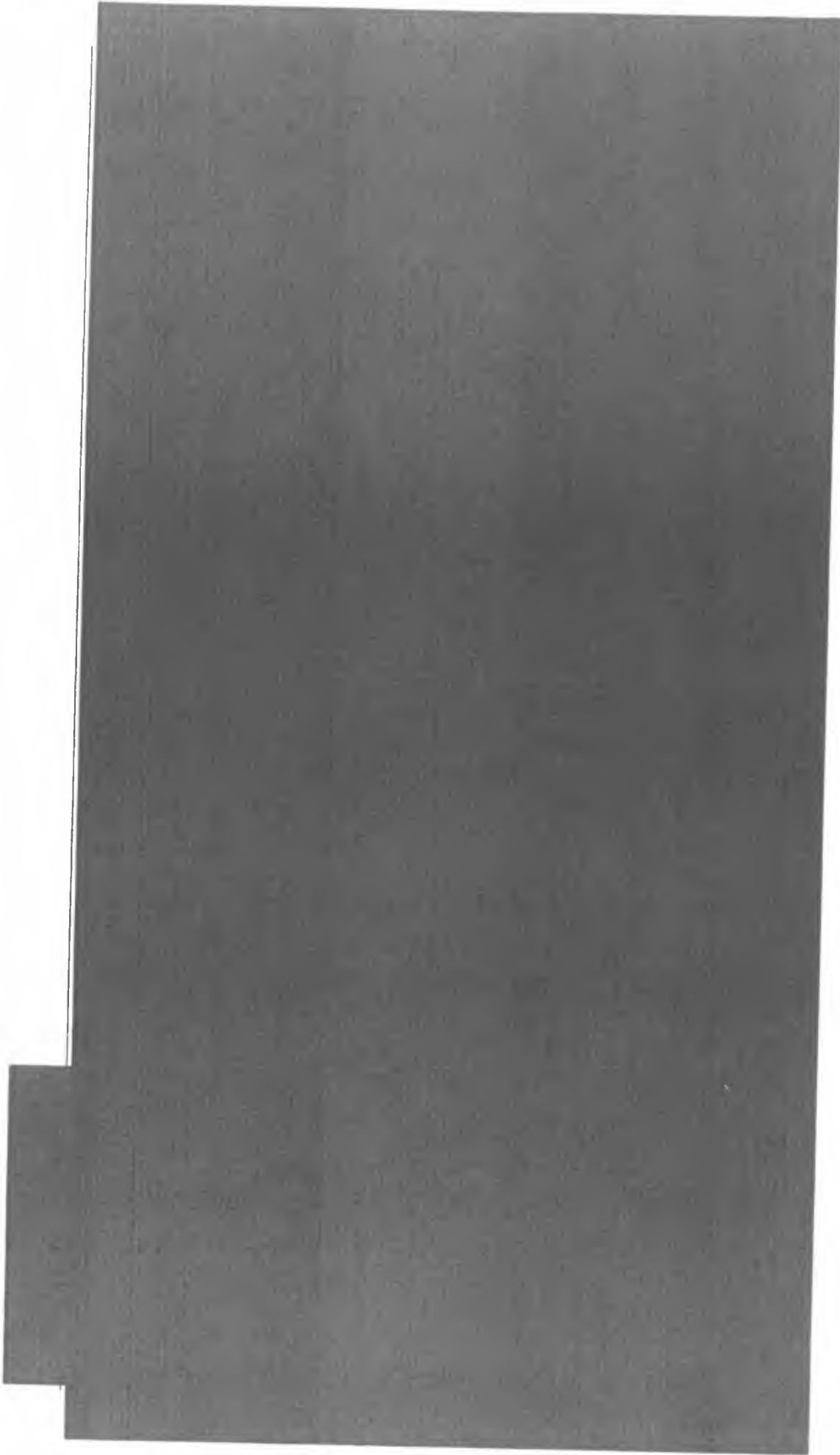
[REDACTED]

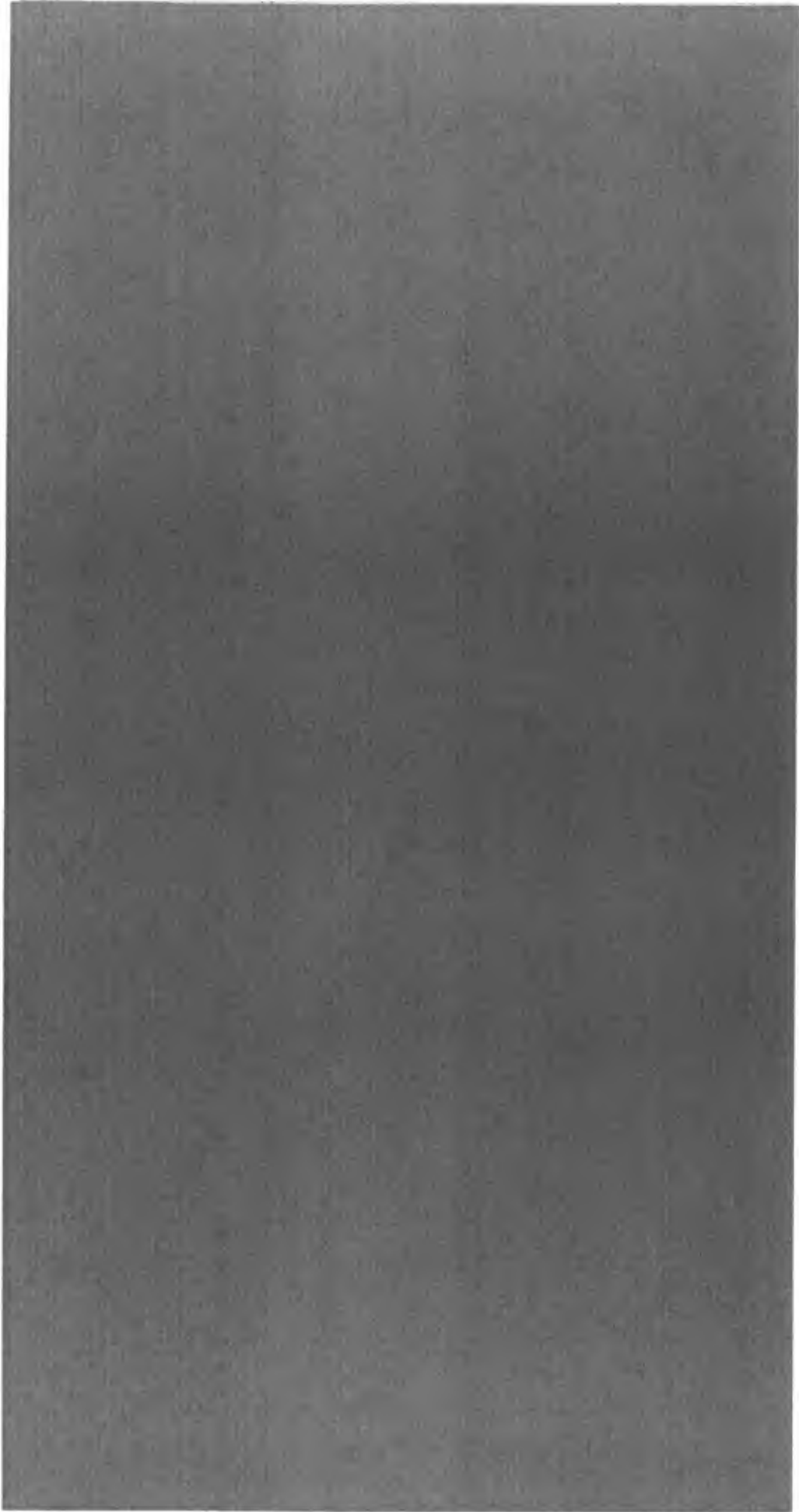






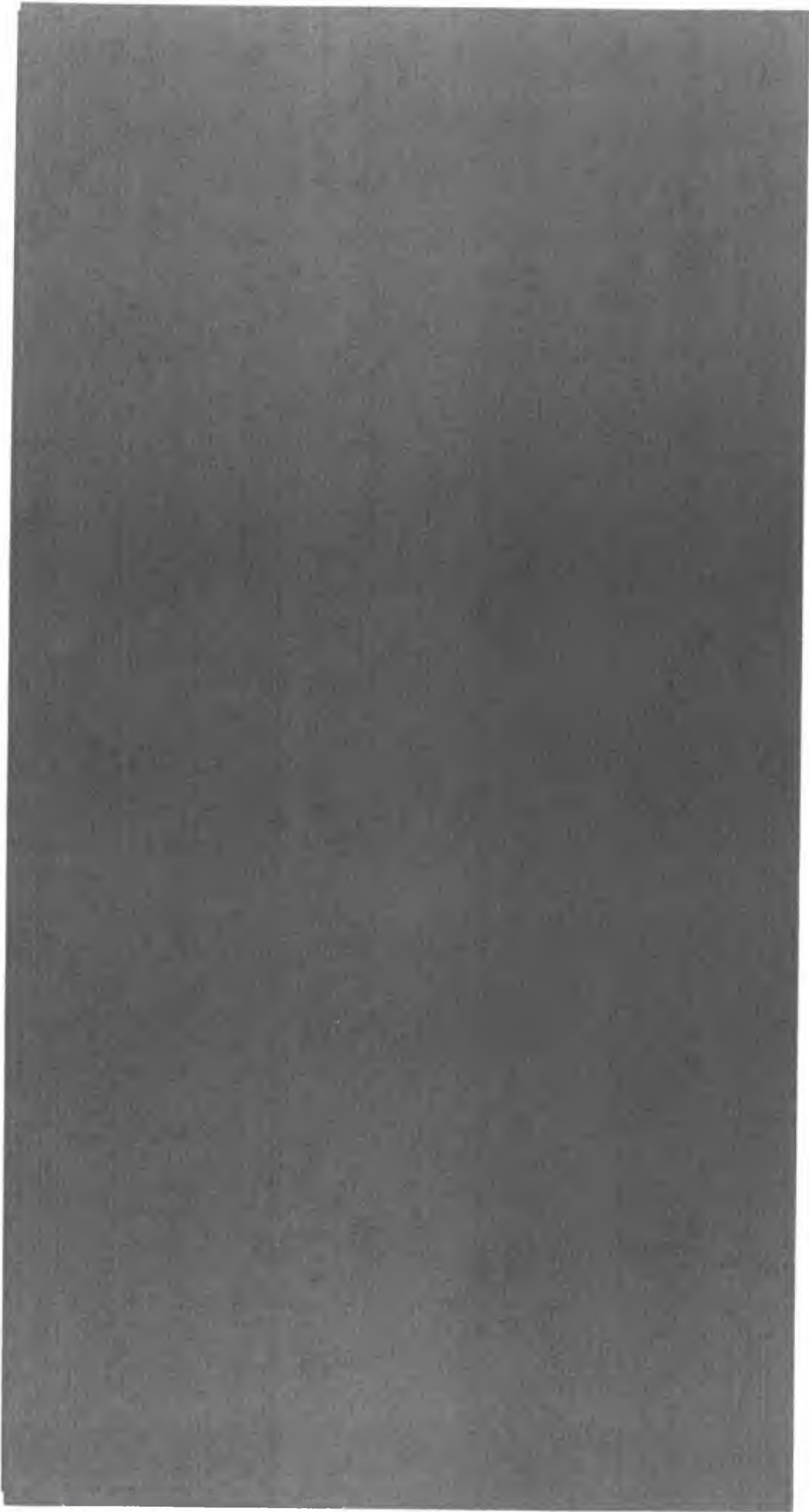






[REDACTED]

[REDACTED]





13 Aneks

13.1 Charakterystyka populacji i wyniki badania ACCORD II



[REDACTED]

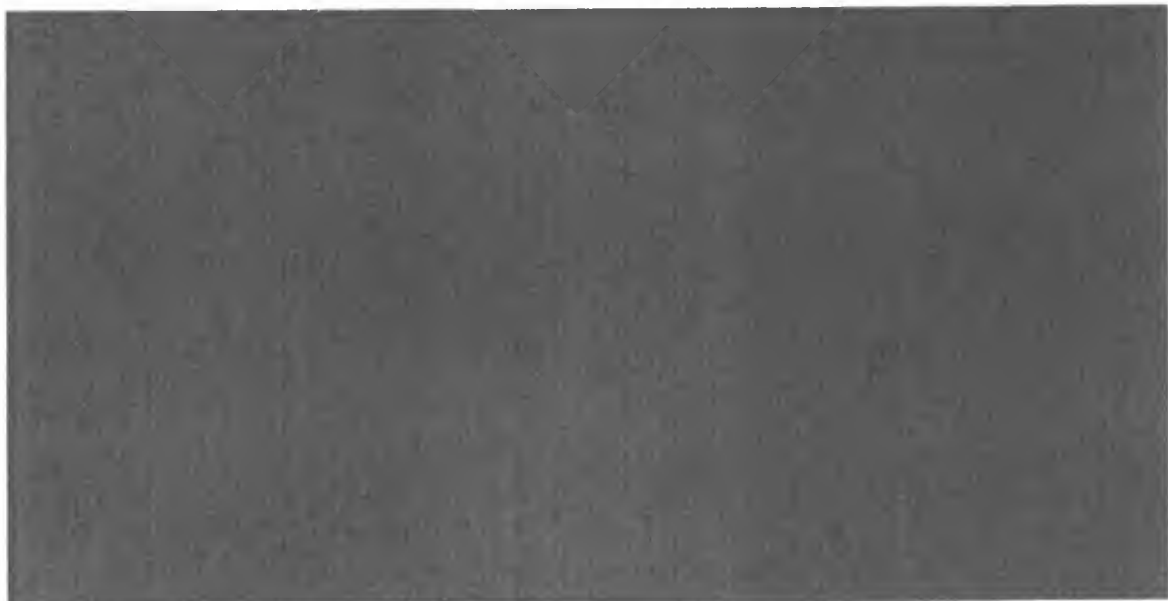
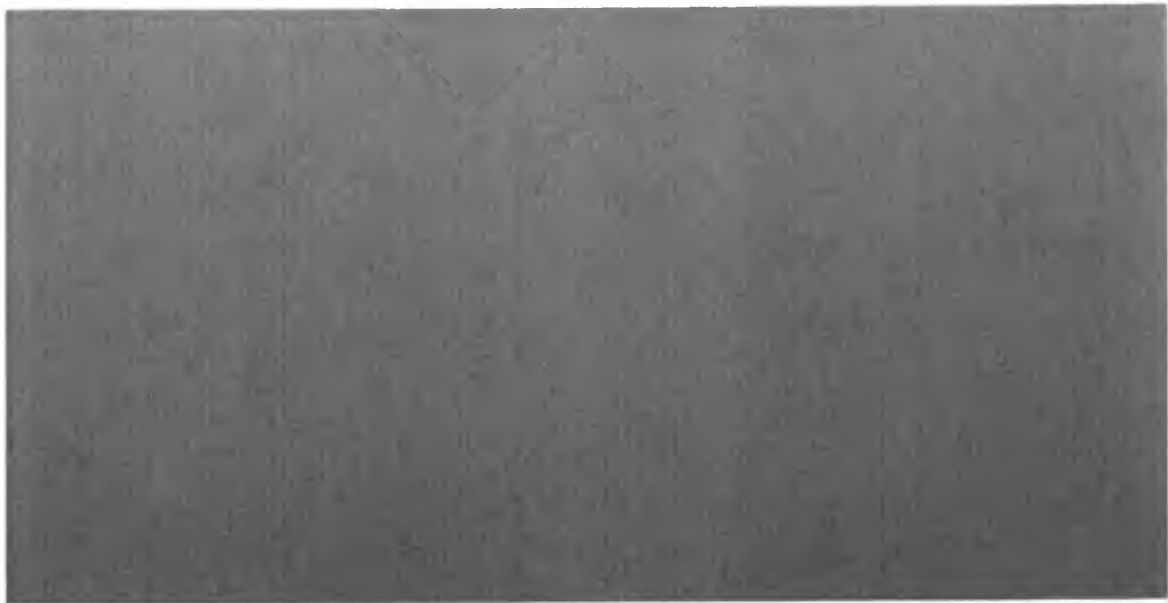
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

13.2 Wyniki metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem badania ACCORD II

13.2.1 Bromek aklidyny vs bromek tiotropium

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] jednorodności analizowanych wyników (ang. <i>fixed effect</i>).		

13.3 Charakterystyka i wyniki badania SHINE

Tabela 175. Charakterystyka badania SHINE.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat interwencji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Tiotropium 18µg/d vs placebo	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	ośrodki w Europie, Ameryce północnej, Azji, Australii i Południowej Afryce	2 144	26 tygodni	chorzy ≥40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkalet	<ul style="list-style-type: none"> QVA149 110/50 µg/d, n=474 indakaterol 150 µg/d, n=476 glikopironium 50 µg/d, n=473 tiotropium 18 µg/d, n=480 placebo, n=232

** badanie przeprowadzone bez zaslepienia w ramieniu tiotropium; † badanie opublikowane po dacie przeprowadzenia porównania pośredniego alklidyny i tiotropium.

Tabela 176. Ocena jakości badania SHINE, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Tiotropium 18µg/d vs placebo	2	2*	1	5	IIA

* badanie przeprowadzone bez zaslepienia w ramieniu tiotropium.

Tabela 177. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie SHINE.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tiotropium 18/d vs placebo		
SHINE	<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; zdiagnozowana objawowa umiarkowana do ciężkiej POChP; FEV₁ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $< 70\%$ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela. 	<ul style="list-style-type: none"> wymagane stosowanie tlenoterapii > 15 godzin/dzień; zaostrzenie POChP wymagające stosowania antybiotyków, steroidów systemowych (doustnych lub dożylnych) lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 6 tygodni; infekcja dróg oddechowych w ciągu ostatnich 4 tygodni; występująca jednocześnie choroba płuc taka jak gruźlica (chyba, że w badaniu RTG wykazano brak aktywności) lub klinicznie istotne rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, śródmiąższowa choroba płuc lub nadciśnienie płucne; przebyta lobektomia płuc, operacyjne zmniejszenie objętości płuc lub transplantacja płuc; przebyta astma; alergiczny nieżyt nosa wymagający okresowego stosowania antagonistów receptora H1 lub kortykosteroidów donosowych (stosowanie stałej dawki jest dozwolone); egzema (atopowa); przebyty niedobór alfa 1-antytrypsyny; udział w aktywnej fazie programu rehabilitacji oddechowej.

Tabela 178. Charakterystyka populacji chorych w badaniu SHINE.

Badanie	Interwencja	Liczba chorych, N	% Mężczyzn	Średni wiek, lata	% aktualnych palaczy	% chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP	% stosujących kortykosteroidy	Średni czas trwania FOChP (lata)	Średnia liczba paczkolet	Średnia wartość FEV ₁ , l	Średnia wartość FEV ₁ % wartości należnej	Średnia wartość %FEV ₁ /FVC
Tiotropium 18µg/d vs placebo												
SHINE	Tiotropium 18µg/d	480	75,0	63,5	39,4	38,3	58,8	6,1	bd	1,5	0,551	0,492
	Placebo	232	72,8	64,4	40,1	32,3	57,8	6,4	bd	1,5	0,552	0,486

Tabela 179. Zestawienie punktów końcowych w badaniu SHINE.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SHINE	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 26 tygodniach dla QVA149 vs indakaterol i glikopironium 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów spirometrycznych (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki, FEV₁/AUC_{0-12h}, FVC) w różnych punktach czasowych badania (1 i 2 dzień, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 26 tygodni); zmiana IC w różnych punktach czasowych badania (1 i 2 dzień, 12 i 26 tygodni); wyniki kwestionariuszy oceniających duszność (TDI) i jakość życia (SGRQ) po 12 i 26 tygodniach; stosowanie leków doraźnych; zdarzenia niepożądane.

Spośród punktów końcowych ocenianych w ramach porównania pośredniego aklidyny i tiotropium odnaleziono następujące wyniki badania SHINE:

Tabela 180. Wyniki badania SHINE dla wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.

Badanie	Tiotropium, różnica vs placebo (95%CI)
SHINE	0,13 (0,10; 0,17)

Uzyskane wyniki są spójne z wynikami pozostałych badań oceniających stosowanie bromku tiotropium 18 µg/d vs placebo włączonych do porównania pośredniego (różnice zmian wartości FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki tiotropium vs placebo po 12 tygodniach: ██████████)

13.4 Opis metod metaanalizy sieciowej

W analizie wykorzystano Bayesowski model metaanalizy sieciowej.

Dla zmiennych ciągłych wykorzystano model regresji z rozkładem normalnym wyników (np. FEV₁, wynik kwestionariusza SGRQ), dla zmiennych binarnych – model regresji z rozkładem dwumianowym (chorzy z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ i TDI), natomiast dla częstości zaostrzeń POChP – model regresji Poissona. Szczegółowy opis modeli przedstawiono w podrozdziale 13.4.1.

Każdy wynik oceniano w stałym modelu danych opierającym się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*) oraz losowym modelu opierającym się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Z uwagi na ryzyko występowania różnic w charakterystykach populacji dla poszczególnych porównań (aklidyny vs placebo, tiotropium vs placebo), wynikających z braku randomizacji pomiędzy badaniami, w analizie wykorzystano modele z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących (zminimalizowanie błędu). Zmienne towarzyszące, które mogą powodować błąd, zostały wybrane na podstawie doświadczenia klinicznego i obejmowały:

- odsetek chorych stosujących leczenie skojarzone kortykosteroidami;
- dozwoleń stosowania LABA w badaniach;
- odsetek chorych z daną wartością FEV₁ % wartości należnej na początku badania.

Metaanaliza sieciowa z uwzględnieniem powyższych zmiennych została przeprowadzona jedynie w przypadku co najmniej pięciu badań raportujących dany punkt końcowy. Analiza z uwzględnieniem odsetków aktualnych palaczy i odsetków chorych z ciężką/bardzo ciężką POChP nie była możliwa ze względu na niewielką liczbę badań raportujących te wartości. W przypadku, gdy nie podano informacji o dozwoleń stosowania LABA w badaniu, przyjęto, że stosowanie LABA nie było dozwolone.

W celu określenia najbardziej odpowiedniego modelu (*fixed* lub *random*, z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących lub bez uwzględnienia) wykorzystano kryterium informacyjne DIC (*deviance information criterion*).

Do analizy użyto oprogramowania statystycznego WinBUGS 1.4.1.

13.4.1 Modele

Poniżej przedstawiono modele efektów losowych (ang. *random effect model*) dla każdego typu wyników bez uwzględnienia zmiennych towarzyszących (rozkład normalny wyników, zmienne binarne i odsetki) oraz z uwzględnieniem interakcji. Stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed*

effect) uzyskuje się, gdy $\sigma^2=0$. Wszystkie kody WinBUGS są oparte na kodach opublikowanych w badaniu Dias 2012.³⁷

Bayesowski model metaanalizy sieciowej dla rozkładu normalnego wyników (random effects model)

$$diff_{j,bk} \sim Normal(\delta_{j,bk}, \sigma_{j,bk}^2) \quad (\text{Prawdopodobieństwo})$$

$$\delta_{j,bk} \sim Normal(d_{jk}, \sigma^2) = Normal(d_{jk} - d_{jA}, \sigma^2) \quad (\text{Random effects model})$$
$$d_{jA} = 0$$

$$d_{jk} \sim Normal(0, 0.001) \quad (\text{Rozkład})$$
$$\sigma \sim Uniform(0, 10)$$

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

$diff_{j,bk}$ = obserwowana różnica w porównaniu do wartości początkowych dla zmiennych ciągłych dla interwencji k vs komparator b w badaniu j

$\delta_{j,bk}$ = różnica w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

$\sigma_{j,bk}$ = niepewność ("błąd losowy") różnicy w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{jk} = zsumowana różnica w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora A

σ^2 = stała wariancja względnych efektów dla każdego leczenia w porównaniu do komparatora A we wszystkich badaniach, jako odzwierciedlenie heterogeniczności

Bayesowski model metaanalizy sieciowej dla zmiennych binarnych (*random effects model*)

$$r_{jk} \sim \text{Binomial}(p_{jk}, n_{jk}) \quad (\text{Prawdopodobieństwo})$$

$$\logit(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & \text{if } k = b \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases}$$

$$\delta_{jbk} \sim \text{Normal}(d_{jk}, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb}, \sigma^2) \quad (\text{Random effects model})$$
$$d_{jj} = 0$$

$$\mu_{jb} \sim \text{Normal}(0, 0.001)$$

$$d_{jk} \sim \text{Normal}(0, 0.001)$$

(Rozkład)

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 2)$$

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

r_{jk} = liczba zdarzeń obserwowanych dla interwencji k w badaniu j

p_{jk} = prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia dla interwencji k w badaniu j

n_{jk} = liczba chorych dla interwencji k w badaniu j

μ_{jb} = log odds zdarzeń „początkowych” dla interwencji b w badaniu j

δ_{jbk} = log OR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{jk} = zsumowane log OR dla zdarzeń w grupie interwencji k w porównaniu do komparatora b

σ^2 = wariancja w badaniach lub „parametr heterogeniczności”

d_{jk} = zsumowane log OR dla zdarzeń w grupie interwencji k w porównaniu do A

d_{jb} = zsumowane log OR dla zdarzeń w grupie interwencji b w porównaniu do A

Bayesowski model metaanalizy sieciowej dla odsetków (*random effects model*)

$$Y_{jk} \sim \text{Poisson}(\lambda_{jk} * T_{jk}) \quad (\text{Prawdopodobieństwo})$$

$$\log(\lambda_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & b = A, B, C, \dots \quad \text{if } k = b \\ \mu_{jb} + \delta_{jkb} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases}$$

$$\delta_{jkb} \sim \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb}, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb}, \sigma^2) \quad (\text{Random effects model})$$
$$d_{jA} = 0$$

$$\mu_{jb} \sim \text{Normal}(0, 0.0001)$$

$$d_{jk} \sim \text{Normal}(0, 0.0001) \quad (\text{Rozkład})$$

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 2)$$

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

Y_{jk} = liczba zdarzeń obserwowanych dla interwencji k w badaniu j

λ_{jk} = częstość występowania zdarzeń na pacjentorok dla interwencji k w badaniu j

T_{jk} = liczba pacjentolat dla interwencji k w badaniu j

μ_{jb} = log zdarzeń na pacjentorok dla wartości początkowych dla interwencji b w badaniu j

δ_{jkb} = log RR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{jk} = zsumowana wartość log RR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b

σ^2 = wariancja w badaniach lub „parametr heterogeniczności”

d_{jA} = zsumowane wartości log RR dla interwencji k vs A

d_{jB} = zsumowane wartości log RR dla interwencji b vs A

Bayesowski model metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących dla rozkładu normalnego wyników (*random effects model*)

$$diff_{j,bk} \sim Normal(\delta_{j,bk}, \sigma_{j,bk}^2) \quad (\text{Prawdopodobieństwo})$$

$$\delta_{j,bk} \sim \begin{cases} Normal(d_{bk} + \beta X_{j,bk}, \sigma^2) = Normal(d_{jk} - d_{1b} + \beta X_{j,bk}, \sigma^2) & \text{if } b = A \\ Normal(d_{bk}, \sigma^2) = Normal(d_{jk} - d_{1b}, \sigma^2) & \text{if } b \neq A \end{cases} \quad (\text{Random effects model})$$

$$d_{11} = 0$$

$$d_{jk} \sim Normal(0, 0.0001)$$

$$\sigma \sim Uniform(0, 10) \quad (\text{Rozkład})$$

$$\beta \sim Normal(0, 0.001)$$

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

$diff_{j,bk}$ = obserwowana różnica w porównaniu do wartości początkowych dla zmiennych ciągłych dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

$\delta_{j,bk}$ = różnica w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

σ_j = niepewność ("błąd losowy") różnicy w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{jk} = zsumowana różnica w porównaniu do wartości początkowych dla interwencji k w porównaniu do komparatora A

σ^2 = stała wariancja względnych efektów dla każdego leczenia w porównaniu do komparatora A we wszystkich badaniach jako odzwierciedlenie heterogeniczności

β = stała zmienna towarzysząca interakcji dla interwencji k vs A dla kowariantu X

Bayesowski model metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących dla zmiennych binarnych (*random effects model*)

$$r_{jk} \sim \text{Binomial}(p_{jk}, n_{jk}) \quad (\text{Prawdopodobieństwo})$$

$$\log \text{it}(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & \text{if } k = b \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases}$$

$$\delta_{jbk} \sim \begin{cases} \text{Normal}(d_{bk} + \beta X_j, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb} + \beta X_j, \sigma^2) & \text{if } b = A \\ \text{Normal}(d_{bk}, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb}, \sigma^2) & \text{if } b \neq A \end{cases} \quad (\text{Random effects model})$$

$$d_{1A} = 0$$

$$\mu_{jb} \sim \text{Normal}(0, 0.0001)$$

$$d_{jk} \sim \text{Normal}(0, 0.0001)$$

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 2)$$

$$\beta \sim \text{Normal}(0, 0.001)$$

(Rozkład)

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

r_{jk} = liczba zdarzeń obserwowanych dla interwencji k w badaniu j

p_{jk} = prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia dla interwencji k w badaniu j

n_{jk} = liczba chorych dla interwencji k w badaniu j

μ_{jb} = log odds zdarzeń „początkowych” dla interwencji b w badaniu j

δ_{jbk} = log OR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{bk} = zsumowane log OR

σ^2 = wariancja w badaniach lub „parametr heterogeniczności”

d_{jk} = zsumowane log OR dla zdarzeń w grupie interwencji k w porównaniu do A

d_{jk} = zsumowane log OR dla zdarzeń w grupie interwencji b w porównaniu do A

β^k = stała zmienna towarzysząca interakcji dla interwencji k vs A dla kowariantu X

Bayesowski model metaanalizy sieciowej z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących dla odsetków (*random effects model*)

$Y_{jk} \sim \text{Poisson}(\lambda_{jk} * T_{jk})$ (Prawdopodobieństwo)

$$\log(\lambda_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb} & \text{if } k = b \\ \mu_{jb} + \delta_{jkb} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases}$$

$$\delta_{jkb} \sim \begin{cases} \text{Normal}(d_{jk} + \beta X_j, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb} + \beta X_j, \sigma^2) & \text{if } b = A \\ \text{Normal}(d_{jk}, \sigma^2) = \text{Normal}(d_{jk} - d_{jb}, \sigma^2) & \text{if } b \neq A \end{cases} \quad (\text{Random effects model})$$

$$d_{jj} = 0$$

$$\mu_{jb} \sim \text{Normal}(0, 0.0001)$$

$$d_{jk} \sim \text{Normal}(0, 0.0001)$$

$$\sigma \sim \text{Uniform}(0, 2)$$

$$\beta \sim \text{Normal}(0, 0.001)$$

(Rozkład)

Gdzie:

j = badanie

b = grupa kontrolna, może być interwencja A, B, C

k = grupa interwencji, może być B, C, D

Y_{jk} = liczba zdarzeń obserwowanych dla interwencji k w badaniu j

λ_{jk} = częstość występowania zdarzeń na pacjentorok dla interwencji k w badaniu j

T_{jk} = liczba pacjentolat dla interwencji k w badaniu j

μ_{jb} = log zdarzeń na pacjentorok dla wartości początkowych dla interwencji b w badaniu j

δ_{jkb} = log RR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b w badaniu j

d_{jk} = zsumowana wartość log RR dla interwencji k w porównaniu do komparatora b

σ^2 = wariancja w badaniach lub „parametr heterogeniczności”

d_{ik} = zsumowane wartości log RR dla interwencji k vs A

d_{ib} = zsumowane wartości log RR dla interwencji b vs A

β = stała zmienna towarzysząca interakcji dla interwencji k vs A dla kowariantu X

13.5 Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania badań nierandomizowanych dla bromku aklidyny w bazach danych MEDLINE (PubMed) i EMBASE (*Biomedical Answers*). W bazach *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* korzystano ze strategii przedstawionych w rozdziale 3.3.

Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 19.07.2013 r. Dodatkowo przeprowadzono aktualizację wyszukiwania z datą odcięcia 26.09.2013 r.

Tabela 181. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	acridinium bromide[nm]	40
#2	acridinium[tw]	67
#3	eklira[tw]	1
#4	tudorza[tw]	2
#5	bretaris[tw]	0
#6	(3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide[tw]	1
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	67

Tabela 182. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 19.07.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'acridinium'/exp	203
2	acridinium:ab,ti	115
3	eklira:ab,ti	2
4	tudorza:ab,ti	3
5	bretaris:ab,ti	1
6	'(3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide':ab,ti	1
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	212

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
8	#6 AND [embase]/lim	206

13.6 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 183. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

13.7 Kryteria oceny według GRADE

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
Wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
Umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
Niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
Bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.	7-9
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.	4-6
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.	1-3

Ograniczenia metodyki badań

	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, $RR \gg 1$ lub $RR \ll 1$	Zwiększa efekt, $RR \sim 1$
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

13.8 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdział 3.1) do przeglądu systematycznego literatury, przejrzano następujące bazy danych (data odcięcia: 02.10.2013 r.; słowo kluczowe: „aclidinium”): clinicaltrials.gov, controlled-trials.com.

Odnaleziono 8 randomizowanych badań klinicznych zakończonych lub w toku, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury:

- NCT01120093;
- NCT01462942;
- NCT01636401;
- NCT01471171;
- NCT01049360;
- NCT01572792;
- NCT01078623;
- NCT01437397.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań w toku.

Tytuł badania	Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator All Administered Twice Daily by Inhalation in Patients With Stable Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
Numer identyfikacyjny	NCT01120093
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Almirall, S.A.
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne typu <i>crossover</i> z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	05.2010
Koniec badania	07.2010
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	Efficacy and Safety of Acclidmium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Numer identyfikacyjny	NCT01462942
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Almirall, S.A.
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	10.2011
Koniec badania	07.2013
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	Efficacy and Safety of 400 µg Twice Daily of Acclidinium Bromide vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
Numer identyfikacyjny	NCT01636401
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	bd
Początek badania	bd
Koniec badania	bd
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, 2 Period Crossover Clinical Trial to Assess the Effect of Acclidinium Bromide 400 µg BID on Exercise Endurance in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
Numer identyfikacyjny	NCT01471171
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Almirall, S.A.
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne typu <i>crossover</i> z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	11.2011
Koniec badania	06.2012
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
Numer identyfikacyjny	NCT01049360
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Forest Laboratories
Interwencja	bromek aklidyny (bd)
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne typu <i>crossover</i> z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	12.2009
Koniec badania	10.2010
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
Numer identyfikacyjny	NCT01572792
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Forest Laboratories
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	04.2012
Koniec badania	06.2013
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.
Numer identyfikacyjny	NCT01078623
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Almirall, S.A.
Interwencja	bromek aklidyny (bd)
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne typu <i>crossover</i> z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	02.2010
Koniec badania	09.2010
Status	badanie zakończone

Tytuł badania	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
Numer identyfikacyjny	NCT01437397
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Forest Laboratories
Interwencja	bromek aklidyny 400 µg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	09.2011
Koniec badania	11.2012
Status	badanie zakończone

13.9 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane		
1	ATTAIN	Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. <i>Eur Respir J</i> . 2012 Oct;40(4):830-6.
		Jones PW, Agusti A, Bateman ED, Singh D, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acclidinium Bromide In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Efficacy And Safety Results From Attain. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 183;2011:A6350
		Jones P, Bateman E, Singh D, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. ATTAIN: Efficacy and Safety of Twice-Daily Acclidinium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <i>Chest</i> .2011;140 (4_MeetingAbstracts):975A-975A.
		Jones P, Agusti A, Bateman E, Singh D, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acclidinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Improvement in Symptoms and Health Status in the ATTAIN Study. <i>Chest</i> .2011;140 (4_MeetingAbstracts):547A-547A.
		Jones P, Singh D, Agusti A, Bateman E, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Acclidinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Reduction in Exacerbations as Defined by Health-care Utilization and the EXACT Diary Card. <i>Chest</i> .2011;140(4_MeetingAbstracts):529A-529A.
		Singh D, Jones PW, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. ATTAIN: Twice-Daily Acclidinium Bromide In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Thorax</i> December 2011 Vol 66 Suppl 4. P255.
		Kerwin E et al. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Placebo-Controlled Phase III Studies. <i>Chest</i> . 2012 Oct 1;142(4_MeetingAbstracts):689A.
		Jones PW, Singh D, Kerwin E, Lamarca R, Caracta C, Garcia Gil E. Reduced COPD Exacerbations Associated with Acclidinium Bromide Versus Placebo: A Pooled Analysis of Phase III Data. <i>Thorax</i> 2012;67:A146.
		LAS-MD-34 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
2	ACCORD 1	Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD 1 study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD 1). <i>COPD</i> . 2012 Apr;9(2):90-101.
		Mocarski M, Caracta C, Tourkodimitris S, Park G, Garcia Gil E, Setyawan J. Nighttime Symptoms Of COPD In A Clinical Trial Population: Prevalence And Impact. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 183;2011:A1495.

		<p>Kerwin EM, Rennard SI, Gelb AF, Rekeda L, Garcia Gil E, Caracta C. Twice-Daily Acridinium Bromide In COPD Patients: Nighttime Symptoms And Rescue Medication Use In Accord COPD I. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1592.</p> <p>Gelb AF, Donohue JF, D'Urzo A, Rekeda L, Jarreta D, Lateiner J. Improvements In Quality Of Life And Dyspnea In COPD Patients With Twice-Daily Acridinium. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1616.</p> <p>D'Urzo A, Make BJ, Kerwin EM, Rekeda L, Teresa Sanz M, Caracta C, Maurer B. Safety And Tolerability Of Twice Daily Acridinium Bromide In COPD Patients: Accord COPD I. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1614.</p> <p>Kerwin E et al. Safety and Tolerability of Acridinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Placebo-Controlled Phase III Studies. Chest. 2012 Oct 1;142(4_MeetingAbstracts):689A.</p> <p>LAS-MD-33 Final Clinical Study Report - dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę</p>
3	Beier 2013	<p>Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and Safety of Acridinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIb Study. COPD. 2013 Aug;10(4):511-22.</p> <p>Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy of Acridinium Bromide Compared with Tiotropium and Placebo in Patients with Moderate to Severe COPD: A Phase IIb Study. Thorax 2012;67:A26-A27.</p> <p>LAS-MD-39 Final Clinical Study Report - dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę</p>
4	Fuhr 2012	<p>Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, Caracta CF, Garcia Gil E. Efficacy of acridinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest. 2012 Mar;141(3):745-52.</p> <p>Magnussen H, Llovera AR, Kirsten A, Falques M, Caracta C, Garcia Gil E. Efficacy And Safety Of Acridinium Bromide 400 µg BID Compared With Placebo And Tiotropium In Patients With Moderate To Severe COPD. Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A4440.</p>
5	Singh 2012	<p>Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of acridinium bromide administered twice a day in COPD patients. Pulm Pharmacol Ther. 2012 Jun;25(3):248-53.</p> <p>Singh D, Magnussen Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E.; Corrigendum to A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of acridinium bromide administered twice a day in COPD patients [Pulm Pharmacol Ther 25 (3) (2012) 248-253]. Pulm Pharmacol Ther. 2013 Apr;26(2):305.</p> <p>Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt-Pruefert S, Caracta C, Jarreta D, Garcia Gil E. Acridinium bromide: A phase IIb, Dose-finding study. Thorax (2011) 66 SUPPL. 4 (A172).</p>

6	Chan 2007	Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT; SAFE Study Group. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Can Respir J</i> . 2007 Nov-Dec;14(8):465-72.
7	Moita 2008	Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J, Santos ML. Tiotropium improves FEV ₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2008;21(1):146-51.
8	TIPHON	Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M; TIPHON study group. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2008;3(2):301-10.
9	UPLIFT	Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>N Engl J Med</i> . 2008 Oct 9;359(15):1543-54.
		Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009 Nov 15;180(10):948-55.
		Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2009 Oct 3;374(9696):1171-8.
		Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. <i>COPD</i> . 2004;1(2):303-12.
		Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J</i> . 2010 Jul;36(1):65-73.
		Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J</i> . 2010 Feb;35(2):287-94.
		Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. <i>Expert Rev Respir Med</i> . 2010 Jun;4(3):279-89.
		Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. <i>Respir Med</i> . 2010 Oct;104(10):1495-504.
		Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). <i>Respir Med</i> . 2010 Nov;104(11):1659-67.
		Buhl R, Welte T, Vogelmeier C, Gillissen A, Voshaar T, Kögler H, Liu D, Glaab T. Early treatment of COPD with tiotropium. <i>Pneumologie</i> . 2012 Oct;66(10):589-95. German.
		Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium

	in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in the UPLIFT® trial. COPD. 2012 Jun;9(3):289-96.
	Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:653-61.
	Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, Tashkin D. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. Respir Res. 2011 Jan 11;12:6.
	Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. Lung. 2011 Aug;189(4):261-8.
	Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo HP, Mahayiddin A, Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Tashkin D. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. Respirology. 2011 Jul;16(5):825-35.
	Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Premature discontinuation during the UPLIFT study. Respir Med. 2011 Oct;105(10):1523-30.
	Kesten S, Celli B, Decramer M, Liu D, Tashkin D. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV ₁ --evidence from the UPLIFT trial. Respir Res. 2011 Sep 28;12:129.
	McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. Respir Med. 2012 Apr;106(4):515-21.
	Janssens W, Liu Y, Liu D, Kesten S, Tashkin DP, Celli BR, Decramer M. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT®). Respir Med. 2013 Sep;107(9):1409-16.
	Tashkin DP, Li N, Halpin D, Kleerup E, Decramer M, Celli B, Elashoff R. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. Respir Med. 2013 Aug 22. pii: S0954-6111(13)00298-9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.001.
	Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Liu D, Decramer M. Reduced Reporting Of Respiratory Failure In The UPLIFT® Trial. Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A4483.
	Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Liu D, Kesten S. Examining The Minimal Clinically Important Difference In The St George's Respiratory Questionnaire. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A1514.
	Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Frequency Of Exacerbations Adversely Impacts The Course Of COPD. Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A1526.
	Decramer M, Celli B, Liu D, Menjoge S, Senn S, Tashkin DP. Statistical Approaches To Analysis Of Exacerbations In The UPLIFT® Trial. Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A1527.
	Celli B, Tashkin DP, Decramer M, Liu D, Kesten S. Defining A COPD Composite Safety Endpoint For Demonstrating Efficacy In Clinical Trials. Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A3113.

		Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP, Decramer M. Long-Term Changes In Inspiratory Capacity: An Analysis From The UPLIFT® Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 181;2010:A4482.
10	Vogelmeier 2008	Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. <i>Respir Med</i> . 2008 Nov;102(11):1511-20.
11	SPRUCE	Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care--the SPiRiva Usual Care (SPRUCE) study. <i>Respir Res</i> . 2007 Jul 2;8:45.
12	Verkindre 2006	Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C, Iacono P, Huchou G. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respiration</i> 2006;73(4):420-7.
13	Covelli 2005	Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C, Conoscenti C, Kesten S. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Pharmacotherapy</i> . 2005 Dec;25(12):1708-18.
14	Niewoehner 2005	Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2005 Sep 6;143(5):317-26.
15	Brusasco 2003	Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. <i>Thorax</i> . 2003 May;58(5):399-404.
16	Casaburi 2000	Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. <i>Chest</i> . 2000 Nov;118(5):1294-302.
17	Donohue 2002	Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. <i>Chest</i> . 2002 Jul;122(1):47-55.
18	Casaburi 2002	Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Eur Respir J</i> . 2002 Feb;19(2):217-24.
19	Donohue 2010	Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2010 Jul 15;182(2):155-62.
		Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn S, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. <i>Respir Med</i> . 2013 Feb;107(2):223-32.
20	Dusser 2006	Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and air flow in patients with COPD. <i>Eur Respir J</i> . 2006 Mar;27(3):547-55.

21	Powrie 2007	Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, Kesten S, Wedzicha JA. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. <i>Eur Respir J</i> . 2007 Sep;30(3):472-8.
22	GLOW2	Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. <i>Eur Respir J</i> . 2012 Nov;40(5):1106-14.
Pozostałe dowody naukowe		
1	LAS 35	LAS-MD-35 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
		Gelb A, D'Urzo A, Tashkin D, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. Effects of Acridinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinically Significant Improvements in Health Status in Two 1-Year Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):691A.
		Donohue J, Rennard S, Celli B, Rekeda L, Garcia Gil E, Caracta C. Safety and Tolerability of Acridinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Long-Term Phase III Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):688A.
2	D'Urzo 2013	D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-Year Extension Study of ACCORD COPD I: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Acridinium Bromide in Patients with COPD. <i>COPD</i> . 2013 Aug;10(4):500-10.
		Gelb A, D'Urzo A, Tashkin D, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. Effects of Acridinium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinically Significant Improvements in Health Status in Two 1-Year Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):691A.
		D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Garcia Gil E, Caracta C. Improvements in Lung Function With Twice-Daily Acridinium Bromide: Results of a Long-Term, Phase 3 Trial in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):740A.
		Donohue J, Rennard S, Celli B, Rekeda L, Garcia Gil E, Caracta C. Safety and Tolerability of Acridinium Bromide in Patients With COPD: Pooled Results From Long-Term Phase III Studies. <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):688A.
		LAS-MD-36 Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
3	LAS 38B	LAS-MD-38B Final Clinical Study Report – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
Badania wtórne		
1	Karabis 2013	Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of acridinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2013;8:405-23.
2	Woods 2013	Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Acridinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Ann Pharmacother</i> . 2013 Jul;47(7-8):1017-28

3	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung).
---	-------	---

13.10 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu		
1	Joos GF, Schellhout VJ, Pauwels RA, Kannies F, Magnussen H, Lamarca R, Jansat JM, Garcia Gil E. Bronchodilatory effects of acclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. <i>Respir Med.</i> 2010 Jun;104(6):865-72.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny w dawkach 100, 300 i 900 µg)
2	Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Donohue JF, Bateman ED, Gross NJ, Lamarca R, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of once-daily acclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respir Res.</i> 2011 Apr 26;12:55.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny 200 µg/d)
3	Chanez P, Burge PS, Dahl R, Creemers J, Chuchalin A, Lamarca R, Garcia Gil E. Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2010 Feb;23(1):15-21.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny w dawkach 25, 50, 100, 200, 400 µg/d)
4	Vestbo J, Vogelmeier C, Creemers J, Falques M, Rihera A, Gil EG. Onset of effect of acclidinium, a novel, long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD. <i>COPD.</i> 2010 Oct;7(5):331-6.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny 200 µg)
5	Maltais F, Celli B, Casaburi R, Porszasz J, Jarreta D, Seoane B, Caracta C. Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. <i>Respir Med.</i> 2011 Apr;105(4):580-7.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny 200 µg/d)
6	de la Motte S, Beier J, Schmid K, Pascual S, Jansat JM, Gil EG. Pharmacokinetics and safety of acclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2012 Jun;50(6):403-12.	brak szukanej interwencji (bromek akclidyny 400 µg/d)
7	Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N; ATEM-Studiengruppe. [Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities]. <i>Pneumologie.</i> 2006 Jun;60(6):341-6. German.	brak szukanej populacji (chorzy z POChP niezależnie od nasilenia)
8	Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordström L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. <i>Prim Care Respir J.</i> 2008 Sep;17(3):169-75.	brak szukanej populacji (chorzy z POChP o nasileniu łagodnym do umiarkowanego)
9	Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. <i>Respir Med.</i> 2003 Sep;97(9):1014-20.	brak raportowania szukanych punktów końcowych
10	Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. <i>Chest.</i> 2005 Mar;127(3):809-17.	brak szukanej interwencji (tiotropium w skojarzeniu z rehabilitacją)
11	Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S; Tiotropium Multicentric Italian Study Group. Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2008;3(4):771-80.	brak szukanej interwencji (tiotropium w skojarzeniu z rehabilitacją)
12	Cooper CB, Celli BR, Jardim JR, Wise RA, Legg D, Guo J, Kesten S. Treadmill Endurance During 2 Years' Treatment With Tiotropium in Patients With COPD: A Randomized Trial. <i>Chest.</i> 2013 Aug;144(2):490-7.	brak szukanych punktów końcowych (ocena po 96 tygodniach)

13	Bjermer L, Bengtsson T, Jorup C, Lötvall J. Local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared with tiotropium in patients with COPD. <i>Respir Med.</i> 2013 Jan;107(1):84-90.	ocena stosowania pojedynczej dawki tiotropium
Badania wtórne		
1	Suppli Ulrik C. Aclidinium Bromide: Clinical Benefit in Patients with Moderate to Severe COPD. <i>Open Respir Med J.</i> 2012;6:150-4.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013. Issue 5. Art. No.: CD010509.	brak wyników przeglądu (protokół)
3	Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. <i>Drug Healthc Patient Saf.</i> 2013;5:49-55.	brak cech przeglądu systematycznego
4	Reid DJ, Pham NT. Emerging Therapeutic Options for the Management of COPD. <i>Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.</i> 2013 Apr 9;7:7-15.	brak cech przeglądu systematycznego
5	Loke YK, Singh S. Risk of Acute Urinary Retention Associated With Inhaled Anticholinergics in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease. <i>Ther Adv in Drug Safe.</i> 2013;4(1):19-26.	brak cech przeglądu systematycznego, brak wyników dla aklidyny
6	Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. <i>Adv Ther.</i> 2013 Apr;30(4):354-68.	brak cech przeglądu systematycznego
7	Cazzola M, Page C, Matera MG. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of respiratory disease. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2013 Jun;26(3):307-17.	brak cech przeglądu systematycznego

13.11 Krytyczna ocena badań

Tabela 184. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

ACCORD I					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
<p>międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p>	<p>ośrodki w USA i Kanadzie</p>	<p>chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiar-kowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=561)</p> <p>horyzont czasowy: 12 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aktydyny 200 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=185 • bromek aktydyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=190 • placebo, n=186 	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (średniej z 2 wartości FEV₁ przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu; • drugorzędowe punkty końcowe: zmiana szczytowej wartości FEV₁ (najwyższej wartości FEV₁ obserwowanej w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu; • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 (szczytowa wartość FEV₁), tygodnia 1, 4 i 8 (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁) i 12 (FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁, AUC_{0-3/4h} FEV₁, AUC_{0-3/4h} FVC, IC przed podaniem kolejnej dawki); • zmiana wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 4, 8 i 12 tygodniach i odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą; • zmiana wyników <i>COPD Nighttime Symptoms Questionnaire</i> i <i>Daily Sleep Diary scores</i>; • stosowanie leków doraźnych po 12 tygodniach; • zaostrożenia POChP 	<p>wg AOTM IIA wg ADAD 5</p>
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • palenie tytoniu obecne lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); • zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $< 80\%$ wartości należnej). 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne klinicznie choroby dróg oddechowych (w tym astma); • infekcja dróg oddechowych lub zaostrożenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesięcy w przypadku konieczności hospitalizacji); • klinicznie istotne choroby serca, w tym zawal mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • niestabilna arytmia; • skorygowany odstęp QT (wzór Bazetta) > 470 ms; • przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergiczných. 				
komentarz					

ATTAIN					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
miedzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ośrodki w 9 krajach (Europa i południowa Afryka)	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=819) horyzont czasowy: 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> bromek aktydyny 200 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=277 bromek aktydyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=269 placibo, n=273 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki (średnia z 2 wartości FEV₁ przed podaniem porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu; <u>długorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana szczytowej wartości FEV₁ (najwyższa wartość FEV₁ obserwowana w ciągu 3 godzin po podaniu porannej dawki leku) od wartości początkowej do uzyskanej w 12 i 24 tygodniu; odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyników kwestionariuszy SGRQ i TDI po 24 tygodniach 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $< 80\%$ wartości należnej). 	kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie astmy; infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiące w przypadku konieczności hospitalizacji); istotne klinicznie choroby dróg oddechowych inne niż POChP; niestabilne choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznymi. 				
komentarz					

Beier 2013

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	41 ośrodków w 4 krajach (w tym 13 ośrodków w Polsce)	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=485) horyzont czasowy: 6 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> bromek aktydyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=171 bromek tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=158 placebo, n=85 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁, AUC_{0-24h}; <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁, AUC_{0-12h}; zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach FEV₁, AUC_{0-12/12h}; zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki, szczytowej wartości FEV₁ oraz FVC od wartości początkowej; zmiana <i>oceny objawów choroby</i>; stosowanie leków doraźnych; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet); zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POCChP wg kryteriów GOLD (FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $\geq 30\%$ i $< 80\%$). 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma i inne istotne choroby układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POCChP w ciągu ostatnich 6 tygodni (3 miesiące w przypadku konieczności hospitalizacji); przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów muskarynowych; nadwrażliwość na leki z grupy antagonistów receptorów muskarynowych lub niezdolność do prawidłowego stosowania inhalatorów. 					
komentarz					

Fuhr 2012

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<p>chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=30)</p> <p>horyzont czasowy: po 15 dni dla każdej interwencji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bromek akliidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • bromek tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, • placebo • <i>wash-out period</i> 9-15 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 15 FEV₁ AUC_{0-12/12h} • <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 1 FEV₁ AUC_{0-12/12h} • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 15 AUC_{0-12/12h} FVC, AUC_{12-24/12h} i AUC_{0-24/24h} dla FEV₁ i FVC; • wartość FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki i szczytowa wartość FEV₁ (najwyższa wartość FEV₁ obserwowana w ciągu 12 godzin po podaniu porannej dawki leku); • zmiana FEV₁ w czasie; • zmiana <i>daily COPD symptom scores</i>; • stosowanie leków doraźnych po 2 tygodniach. 	<p>wg AOTM: IIA wg JADAD: 3</p>	
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • zdiagnozowana POChP wg kryteriów GOLD (FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej); • historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. 	<ul style="list-style-type: none"> • astma i inne istotne choroby układu oddechowego; • infekcje układu oddechowego; • zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; • zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>, BMI) ≥ 40 kg/m²; • długotrwałe stosowanie tlenoterapii (≥ 15 godz./d); • przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergiczných; • istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG; • zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 				
komentarz					

Singh 2012

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	11 ośrodków w Niemczech i Belgii	chorzy ≥ 40 lat ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=79) horyzont czasowy: po 7 dni dla każdej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • bromek aklidyny 100 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • bromek aklidyny 200 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, • formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{xdd}$, • placebo • <i>wash-out period</i> 5-9 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV₁ AUC_{0-24h}; • <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FEV₁ AUC_{0-24h} i FEV₁ AUC_{0-24h}; • zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 7 dniach; • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7 FVC AUC_{0-12h}, FVC AUC_{12-24h} i FVC AUC_{0-24h}; • zmiana szczytowej wartości FEV₁ od wartości początkowej do uzyskanej w dniach 1 i 7; • zmiana FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej w dniu 7; • stosowanie leków doraźnych po 7 dniach; • ocena bezpieczeństwa. 	wg AOTM IIA wg IADAD: 4
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP; • FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela $< 70\%$ i FEV₁ $\geq 30\%$ i $< 80\%$ wartości należnej; • historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> • astma; • infekcje układu oddechowego; • zastrzeżenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; • zastrzeżenie POChP wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • klinicznie istotne zaburzenia układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego; • przeciwwskazania do stosowania leków antycholinergicznych. 					
komentarz					

Chan 2007

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	101 ośrodków w Kanadzie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=913) horyzont czasowy: 48 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=608 placebo, n=305 	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach; drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyników kwestionariusza SGRQ; zaostżenia POChP; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM; IIa wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; klinicznie rozpoznana POChP (FEV₁ < 65% wartości należnej i FEV₁/FVC < 70%); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; co najmniej jedno zaostżenie choroby w ciągu ostatniego roku (wymagające leczenia antybiotykami i/lub doustnymi steroidami), ale nie w ciągu ostatnich 6 tygodni (kryterium zmodyfikowane do ≥ 1 zaostżenia w ciągu ostatnich 2 lat). 					
kryteria wyłączenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; infekcje dolnych dróg oddechowych lub zaostżenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego; stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach podczas ostatnich 6 tygodni lub w statycznych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu; istotne choroby inne niż POChP narazające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki. 					
komentarz					

Moita 2008

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	31 ośrodków w Portugalii	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=311) horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=147 placebo, n=164 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorządowy punkt końcowy</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach; <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 6 tygodniach; zmiana FVC od wartości początkowej do uzyskanej po 6 i 12 tygodniach; ocena objawów POChP; jakość życia; stosowanie leków doraźnych; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP (FEV₁ < 70% wartości należnej i FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela < 70%); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, zawał mięśnia sercowego, niestabilna arytmia; istotne choroby inne niż POChP, narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu; ≥ 3 zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku lub zaostrzenie/mlekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu 6 tygodni przed randomizacją. 					
komentarz					

TIPHON					ocena jakości badania
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	
wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	123 ośrodki we Francji	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=554) horyzont czasowy: 36 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=266 placebo, n=288 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 9 miesiącach; <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana parametrów funkcji płuc (w tym FEV₁, FVC, IC) po 3, 6 i 9 miesiącach; zaostrenia POChP; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIIA wg IADAD: 4
kryteria włączenia					kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP (FEV₁ przed i po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela 20-70% i FEV₁/SVC $\leq 70\%$ wartości należnej); historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. 					<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; regularne stosowanie tlenoterapii; infekcja dróg oddechowych w ciągu ostatnich 6 tygodni; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego w ciągu ostatniego roku; hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub obrzęku płuc w ciągu ostatnich 3 lat.
komentarz					

UPLIFT

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	490 ośrodków w 37 krajach	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=5993) horyzont czasowy: 4 lata	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=2 987 placebo, n=3 006 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorządowe punkty końcowe</u>: zmiana FEV₁ od dnia 30 do zakończenia fazy podwójnie zaślepionej; zmiana FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 30 do zakończenia fazy podwójnie zaślepionej; <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana FEV₁, FVC i SVC (<i>słow vital capacity</i>) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 1 do zakończenia badania; zmiana FVC i SVC (<i>słow vital capacity</i>) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela od dnia 30 do zakończenia badania; zmiana wyników kwestionariusza SGRQ; zaostrenia POChP. 	wg AOTM: IIIA wg JADAD: 5

kryteria włączenia

- wiek: ≥ 40 lat;
- zdiagnozowana POChP;
- historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet;
- FEV₁ $\leq 70\%$ wartości należnej po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela i FEV₁/FVC $\leq 70\%$.

kryteria wykluczenia

- astma;
- zaostrenie POChP lub infekcja układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni;
- resekcja płuc;
- stosowanie tlenoterapii > 12 godzin/d;
- istotne choroby współistniejące uniemożliwiające udział w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki.

komentarz

Vogelmeier 2008

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	86 ośrodków w 8 krajach w Europie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=847) horyzont czasowy: 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ + tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=207 formoterol 12 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=210 tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=221 placebo, n=209 	<ul style="list-style-type: none"> pięszorzędowy punkt końcowy: wartość FEV₁ po 24 tygodniach leczenia, mierzona 2 godz. po podaniu leku; drugorzędowe punkty końcowe: wartości FEV₁ i FVC dla innych punktów czasowych podczas badania (mierzone po 5 min, 2 i 3 godzinach po podaniu pierwszej dawki leku oraz po 12 i 24 tygodniach leczenia); zaostżenia POChP; ocena objawów POChP; stosowanie leków doraźnych; wartość PEF (szczytowy przepływ wydechowcy, ang. <i>peak expiratory flow</i>); jakość życia; dystans w teście 6-cio min marszu. 	wg AOTM: IIIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; stabilna POChP; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; FEV₁ <70% wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$; objawy choroby w ciągu co najmniej 4 z 7 dni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> infekcja układu oddechowego lub hospitalizacja z powodu zaostżenia POChP w ciągu ostatniego miesiąca; istotne klinicznie choroby, m.in. choroba niedokrwienna serca, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu chorego i przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. 				
kryteria wykluczenia					
brak podwójnego zaślepienia dla porównania tiotropium vs placebo.					
komentarz					

SPRUCE

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	intervencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	44 ośrodki w Wielkiej Brytanii	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=395) horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=200 placebo, n=195 	<ul style="list-style-type: none"> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach; <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 2 i 6 tygodniach; zmiana wartości FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 2, 6 i 12 tygodniach; zdarzenia niepożądane; zaostření POChP; objawy POChP. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5

kryteria włączenia

- zdiagnozowana POChP;
- choroba stabilna (brak zaostření i infekcji układu oddechowego w ciągu ostatnich 4 tygodni);
- FEV₁ 30-65% wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$ przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela;
- wiek: ≥ 40 lat;
- historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet.

kryteria wykluczenia

- alergia;
- astma;
- istotne choroby, które mogą zakłócać badanie lub wykluczyć możliwość stosowania leku przez chorych, takie jak: nadwrażliwość na leki antycholinergiczne, objawowy przerostu prostaty, jaskra z wąskim kątem przesączania, ciężkie choroby układu krążenia, zawał mięśnia sercowego w ciągu ≤ 1 roku;
- długotrwałe stosowanie tlenoterapii.

komentarz

Verkindre 2006

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	10 ośrodków we Francji	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=100) horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=46 • placebo, n=54 	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędkowy punkt końcowy: zmiana FVC przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej; • drugorzędowe punkty końcowe: wartości FVC, IC, SVC (<i>słow vital capacity</i>) i FEV₁ w dniach 1, 42 i 84; • stopniawy wahadłowy test chodu (SWT, ang. <i>shuttle-walk test</i>); • wyniki kwestionariuszy oceniających duszność (BDI, TDI); • jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SGRQ. 	wg AOTM IIA wg JADAD: 2
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; • umiarkowana do ciężkiej POChP (FEV₁ $\leq 50\%$ wartości należnej i FEV₁/SVC $\leq 70\%$); • hiperinflacja płuc. 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> • astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; • podwyższona liczba eozynofili (≥ 600 komórek/mm^3); • zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku; • zastoinowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 lat; • arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego; • występujące ostatnio zakażenie dróg oddechowych; • regularne stosowanie tlenoterapii; • stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach w ciągu ostatnich 6 tygodni lub w stałych dawkach przekraczających równowaznik 10 mg/d prednizonu. 					
komentarz					

Covell II 2005

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą próby ślepej	12 ośrodków w USA	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet (n=196) horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=100 placebo, n=96 	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach; drugorzędowe punkty końcowe: parametry spirometryczne; ocena stanu zdrowia chorego wg lekarza i chorego; jakość życia; stosowanie leków doraźnych. 	wg AOTIM: II A wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana POChP; wiek: ≥ 40 lat; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkalet; FEV₁ $\leq 60\%$ wartości należnej i FEF₁/FVC $\leq 70\%$. 	kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki; astma, atopia; nieprawidłowe poziomy enzymów wątrobowych; udowodniona przewlekła niewydolność nerek; infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; stosowanie kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu; stosowanie tlenoterapii > 12 godzin/d; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatniego roku; arytmie zagrażające życiu, wymagające leczenia farmakologicznego lub zmiany terapii lekowej w ciągu ostatniego roku. 				
komentarz					

Niewoehner 2005

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	26 ośrodków w USA	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=1829) horyzont czasowy: 24 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=914 placebo, n=915 	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe punkty końcowe: odsetek chorych z zaostrzeniem POChP; odsetek chorych hospitalizowanych z powodu POChP; drugorzędowe punkty końcowe: czas do pierwszego zaostrzenia POChP; czas do pierwszej hospitalizacji z powodu POChP; częstość występowania zaostrzeń POChP; zużycie zasobów związanych z zaostrzeniem POChP; hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny; parametry spirometryczne. 	wg AOTM: IIA wg IADAD: 5
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; zdiagnozowana POChP; $\text{FEV}_1 \leq 60\%$ wartości należnej i $\text{FEV}_1/\text{FVC} \leq 70\%$. 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ciężka arytmia lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatniego roku; rozpoznana umiarkowana do ciężkiej niewydolności nerek, umiarkowany do ciężkiego objawowy przerost gruczołu krokowego, obstrukcja cewki moczowej lub jaskra z wąskim kątem przesączania; stosowanie radioterapii lub chemioterapii w chorobie nowotworowej; niezdolność do wyrażenia świadomej zgody; stosowanie kortykosteroidów w niestabilnych dawkach lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 20 mg/d prednizonu. 					
komentarz					

Brusasco 2003

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
<ul style="list-style-type: none"> • międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby 	<ul style="list-style-type: none"> • ośrodki w 18 krajach 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy >40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu >10 paczkolet (n=1207) • horyzont czasowy: 24 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 µg/d, n=402 • salmeterol 50 µg/2xd, n=405 • placebo, n=400 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry spirometryczne po 2, 8, 16 i 24 tygodniach leczenia; • zmiana wyników kwestionariuszy <i>baseline dyspnoea index</i> (BDI) oraz TDI po 8, 16 i 24 tygodniach; • jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SGRQ; • zaostżenia POChP; • zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> • wg AOTM: IIIA • wg JADAD: 2
<p>kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilna POChP; • FEV₁ ≤65% wartości należnej i FEV₁/FVC ≤70%; • wiek: >40 lat; • historia palenia tytoniu >10 paczkolet. 					
<p>kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba czynnofilii; • stosowanie tlenoterapii; • infekcja górnych dróg oddechowych w ciągu 6 ostatnich tygodni; • istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodłu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki. 					
<p>komentarz</p>					

Casaburi 2000

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	25 ośrodków w USA	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu > 10 paczkolet (n=470) horyzont czasowy: 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=279 • placebo, n=191 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pięćszorządowy punkt końcowy</u>: zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 92 dniach; • <u>drużorzędowe punkty końcowe</u>: odpowiedź FEV₁ w ciągu 3 godzin po podaniu dawki leku; • zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 92 dniach; • odpowiedź FVC w ciągu 3 godzin po podaniu dawki leku; • szczytowe wartości FEV₁ i FVC podczas 3 godzin po podaniu dawki leku; • ocena maksymalnych przepływów wydechowych; • ocena objawów POChP; • ocena stanu zdrowia chorego wg lekarza. 	wg AOTM: IIIA wg IADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • zdiagnozowana POChP; • historia palenia tytoniu > 10 paczkolet; • klinicznie stabilna niedrożność dróg oddechowych; • FEV₁ $\leq 65\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba eozynofili (≥ 600 komórek/mm^3); • regularne stosowanie tlenoterapii; • stosowanie kortykosteroidów w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu w ciągu ostatniego miesiąca; • zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku; • niewydolności serca w ciągu ostatnich 3 lat; • arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego. 				
komentarz					

Donohue 2002					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	39 ośrodków w 12 krajach	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu > 10 paczkolet (n=623) horyzont czasowy: 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=209 salmeterol 50 $\mu\text{g}/2\text{xd}$, n=213 placebo, n=201 	<ul style="list-style-type: none"> szczytowe wartości FEV₁ i FVC; maksymalne przepływy wydechowce; wyniki kwestionariuszy oceniających duszność i jakość życia (BDI, TDI, SGRQ) po 8, 16 i 24 tygodniach; zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia					kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> stabilna niedrożność dróg oddechowych; FEV₁ $\leq 65\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$; wiek: ≥ 40 lat; historia palenia tytoniu > 10 paczkolet. 			<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba eozynofili; występujące ostatnio infekcje dróg oddechowych; regularne stosowanie tlenoterapii > 1 godz/d; istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki. 		
komentarz					

Casaburi 2002

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wielośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	50 ośrodków	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=921) horyzont czasowy: 56 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=550 placebo, n=371 	<ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne po 1, 7, 13, 25, 37 i 49 tygodniach (w tym wartości FEV₁ i FVC); maksymalne przepływy wydechowe; wyniki kwestionariuszy BDI, TDI i SGRQ; ocena objawów POChP. 	wg AOTM: IIIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; stabilna niedrożność dróg oddechowych; FEV₁ $\leq 6,5\%$ wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$. 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia, podwyższona liczba eozynofili (≥ 600 komórek/mm^3); regularne stosowanie tlenoterapii; stosowanie kortykosteroidów w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu w ciągu ostatniego miesiąca; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku; niewydolności serca w ciągu ostatnich 3 lat; arytmia wymagająca leczenia farmakologicznego. 					
komentarz					

Donohue 2010					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	ośrodki w USA i Europie	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 20 paczkolet (n=1683) horyzont czasowy: 26 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • indakterol 150 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=420 • indakterol 300 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=418 • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=420 • placebo, n=425 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry spirometryczne; • wyniki kwestionariuszy TDI i SGRQ; • przepływy wydechowe; • zastrzeżenia POChP; • zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 2
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥ 40 lat; • historia palenia tytoniu ≥ 20 paczkolet; • zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP. 	<ul style="list-style-type: none"> • bd 				
kryteria wykluczenia					
komentarz					
** badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu tiotropium.					

Dusser 2006					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	177 ośrodków we Francji	chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=1010) horyzont czasowy: 48 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=500 placebo, n=510 	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia POChP; hospitalizacje z powodu zaostrzeń POChP; PEF (szczytowy przepływ wydechowy, ang. <i>peak expiratory flow</i>); parametry spirometryczne (FEV₁, FVC, SVC, IC) zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 2
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 40 lat; zdiagnozowana POChP; FEV₁ 30-65% wartości należnej i FEV₁/FVC $\leq 70\%$ przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela; historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; co najmniej 1 zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku (ale nie w ciągu ostatnich 6 tygodni). 					
kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> astma, alergiczny nieżyt nosa, atopia; infekcja dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; regularne stosowanie tlenoterapii; stosowanie doustnych kortykosteroidów w niestabilnych dawkach w ciągu ostatnich 6 tygodni lub w stałych dawkach przekraczających równoważnik 10 mg/d prednizonu; istotne choroby inne niż POChP narażające na ryzyko z powodu udziału w badaniu lub mogące wpłynąć na jego wyniki. 					
komentarz					

Powrie 2007

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
<p>jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p>	<p>1 ośrodek w Wielkiej Brytanii</p>	<p>chorzy ≥ 40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet (n=142)</p> <p>horyzont czasowy: 1 rok</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$, n=69 • placebo, n=73 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry spirometryczne po 4, 16, 32 i 52 tygodniach; • zaostrzenia POChP. 	<p>wg AOTM: IIIA wg IADAD: 2</p>

kryteria włączenia

- wiek: ≥ 40 lat;
- zdiagnozowana POChP ($\text{FEV}_1 < 80\%$ wartości należnej i $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$);
- historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet.

kryteria wykluczenia

- astma, atopia;
- regularne stosowanie tlenoterapii;
- istotne choroby inne niż POChP.

komentarz

GLOWZ					ocena jakości badania
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	chorzy ≥40 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i historią palenia tytoniu ≥10 paczkolet (n=1 066) bd horyzont czasowy: 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • glikopironium 50µg/d, n=529 • tiotropium 18 µg/d, n=268 • placebo, n=269 	<p><u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FEV1 przed podaniem kolejnej dawki od wartości początkowej do uzyskanej po 12 tygodniach. <p><u>drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki kwestionariuszy oceniających duszność (TDI) po 26 tygodniach i jakość życia (SGRQ) po 52 tygodniach; • czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia POChP; • stosowanie leków doraźnych przez 52 tygodnie; • parametry spirometryczne (FEV1, FVC, IC) po 26 i 52 tygodniach; • częstość występowania zaostrzeń POChP w ciągu 52 tygodni. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5	
kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥40 lat; • historia palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet; • zdiagnozowana umiarkowana do ciężkiej POChP; • FEV1 po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela ≥30% i <80% wartości należnej i FEV1/FVC <70% po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela. 	<p>kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • infekcja dolnych dróg oddechowych w ciągu ostatnich 6 tygodni; • stosowanie tlenoterapii > 15 godzin/dzień; • hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 6 tygodni; • klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych lub klinicznie istotne choroby serca; • występująca jednocześnie choroba płuc taka jak gruźlica lub klinicznie istotne rozszerzenie oskrzeli; • astma; • nowotwory złośliwe; • wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym; • objawowy przerost gruczołu krokowego; • dysfunkcja szyi pęcherza moczowego, umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek, zatrzymanie moczu; • jaskra z wąskim kątem przesączania; • niedobór α1-antytrypsyny; • udział w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji oddechowej; • przeciwwskazania do leczenia tiotropium/ipratropium lub działania niepożądane leków przeciwcwłóknistych w wywiadzie. 				
komentarz					
* badanie przeprowadzone bez zasłepienia w ramieniu tiotropium.					

Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	22
Tabela 2. Warunki refundacji tiotropium (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.)	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.07.2013 r.....	29
Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 19.07.2013 r.	30
Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 19.07.2013 r.	31
Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 19.07.2013 r.	33
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.	42
Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	47
Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.	50
Tabela 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	52
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.	59
Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych.....	63
Tabela 13. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).	68
Tabela 14. Chorzy, którzy ukończyli badanie Beier 2013.	72
Tabela 15. Chorzy, którzy ukończyli badania.	73
Tabela 16. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: parametry spirometryczne.	77
Tabela 17. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: parametry spirometryczne cd.	78
Tabela 18. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: parametry spirometryczne cd.	79
Tabela 19. Analiza skuteczności – zestawienie wyników.....	79
Tabela 20. Analiza skuteczności – zestawienie wyników cd.....	80
Tabela 21. Analiza skuteczności – ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I.....	80
Tabela 22. Analiza skuteczności – ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I cd.	81
Tabela 23. Analiza skuteczności – ocena objawów POChP w badaniu ACCORD I cd.	81
Tabela 24. Analiza skuteczności – ocena nocnych objawów POChP w badaniu ATTAIN.....	82
Tabela 25. Analiza skuteczności – ocena porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN.....	82
Tabela 26. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FEV ₁	83
Tabela 27. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FVC.	85
Tabela 28. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. IC.	86
Tabela 29. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Wynik kwestionariusza SGRQ.	88
Tabela 30. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ.	89
Tabela 31. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Wynik kwestionariusza TDI.	91

Tabela 32. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI.....	92
Tabela 33. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP.....	93
Tabela 34. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I.....	95
Tabela 35. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN.....	98
Tabela 36. Wyniki poszczególnych badań dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	101
Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach.....	102
Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego korykosteroidami).....	102
Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).....	102
Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	102
Tabela 41. Wyniki poszczególnych badań dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	103
Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach.....	103
Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego korykosteroidami).....	103
Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).....	104
Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki (I) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	104
Tabela 46. Wyniki poszczególnych badań dla szczytowej wartości FEV ₁ po 12 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	104
Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (I) po 12 tygodniach.....	105
Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (I) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego korykosteroidami).....	105

Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 12 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).....	105
Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	106
Tabela 51. Wyniki poszczególnych badań dla szczytowej wartości FEV ₁ po 24 tygodniach (l) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	106
Tabela 52. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 24 tygodniach.....	107
Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	107
Tabela 54. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).....	107
Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV ₁ (l) po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	107
Tabela 56. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	108
Tabela 57. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.	109
Tabela 58. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	109
Tabela 59. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	109
Tabela 60. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	110
Tabela 61. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.	110
Tabela 62. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	110
Tabela 63. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).	110
Tabela 64. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	111
Tabela 65. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.	111
Tabela 66. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach.	112
Tabela 67. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.	113

Tabela 68. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach.	113
Tabela 69. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	113
Tabela 70. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 24 tygodniach (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA).....	113
Tabela 71. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	114
Tabela 72. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.	115
Tabela 73. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	115
Tabela 74. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	115
Tabela 75. Wyniki poszczególnych badań dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	116
Tabela 76. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.	116
Tabela 77. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	116
Tabela 78. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).....	116
Tabela 79. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.	117
Tabela 80. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach.	118
Tabela 81. Wyniki poszczególnych badań dla liczby chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.	118
Tabela 82. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach.	119
Tabela 83. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami).....	119
Tabela 84. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 24 tygodniach (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej).	119
Tabela 85. Wyniki poszczególnych badań dla częstości występowania zaostrzeń POChP w całym okresie trwania badania.	120
Tabela 86. Wyniki metaanalizy sieciowej – częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok – RR (95%CrI).....	122

Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej – częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) – RR (95%CrI).....	122
Tabela 88. Wyniki metaanalizy sieciowej – częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) – RR (95%CrI).....	122
Tabela 89. Wyniki metaanalizy sieciowej – częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej) – RR (95%CrI).....	122
Tabela 90. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni.....	123
Tabela 91. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni – OR (95%CrI).....	123
Tabela 92. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) – OR (95%CrI).....	123
Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) – OR (95%CrI).....	124
Tabela 94. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej) – OR (95%CrI).....	124
Tabela 95. Wyniki poszczególnych badań dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 12 tygodni – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	125
Tabela 96. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 12 tygodni.....	125
Tabela 97. Wyniki poszczególnych badań dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 24 tygodni – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	125
Tabela 98. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 24 tygodni.....	126
Tabela 99. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – zestawienie wyników.....	129
Tabela 100. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane cz.1.....	129
Tabela 101. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane cz.2.....	130
Tabela 102. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane cz.3.....	130
Tabela 103. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.....	131
Tabela 104. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1.....	131
Tabela 105. Analiza bezpieczeństwa aklidyny vs placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2.....	132
Tabela 106. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	133

Tabela 107. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	135
Tabela 108. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zgony.....	137
Tabela 109. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN.....	138
Tabela 110. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4.....	147
Tabela 111. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem.....	150
Tabela 112. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni.....	155
Tabela 113. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni - OR (95%CrI).....	156
Tabela 114. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - OR (95%CrI).....	156
Tabela 115. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - OR (95%CrI).....	156
Tabela 116. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należącej) - OR (95%CrI).....	157
Tabela 117. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni.....	157
Tabela 118. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - OR (95%CrI).....	158
Tabela 119. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni.....	158
Tabela 120. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni - OR (95%CrI).....	159
Tabela 121. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - OR (95%CrI).....	159
Tabela 122. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni.....	159
Tabela 123. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - OR (95%CrI).....	160
Tabela 124. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) - OR (95%CrI).....	160
Tabela 125. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni.....	161
Tabela 126. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni - OR (95%CrI).....	161
Tabela 127. Wyniki metaanalizy sieciowej - odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) - OR (95%CrI).....	161

Tabela 128. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po wykluczeniu badań dopuszczających stosowanie LABA) – OR (95%CrI).....	162
Tabela 129. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej) – OR (95%CrI).....	162
Tabela 130. Wyniki poszczególnych badań dla odsetka chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni.....	162
Tabela 131. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni – OR (95%CrI).....	163
Tabela 132. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu stosowania leczenia skojarzonego kortykosteroidami) – OR (95%CrI).....	163
Tabela 133. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 24 tygodni (po uwzględnieniu początkowej wartości FEV ₁ % wartości należnej) – OR (95%CrI).....	163
Tabela 134. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013 – aklidyna 400 µg/2xd vs placebo.....	165
Tabela 135. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013 – aklidyna 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.....	165
Tabela 136. Analiza skuteczności w badaniu Fuhr 2012 – aklidyny 400 µg/2xd vs placebo.....	169
Tabela 137. Analiza skuteczności w badaniu Fuhr 2012 – aklidyny 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d.....	170
Tabela 138. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012.....	171
Tabela 139. Analiza skuteczności w badaniu Singh 2012 – aklidyna 400 µg/2xd vs placebo.....	174
Tabela 140. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012.....	174
Tabela 141. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u ≥10% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.....	179
Tabela 142. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.....	179
Tabela 143. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.....	180
Tabela 144. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.....	180
Tabela 145. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥0,5% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu Gelb 2013.....	181
Tabela 146. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u ≥10% chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.....	182
Tabela 147. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.....	183
Tabela 148. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.....	183
Tabela 149. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥2% populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 µg/2xd w badaniu D'Urzo 2013.....	184

Tabela 150. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu D'Urzo 2013.....	185
Tabela 151. Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów występujące u $\geq 10\%$ chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu LAS 38B.....	186
Tabela 152. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu LAS 38B.....	186
Tabela 153. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 występujące u chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu LAS 38B.....	187
Tabela 154. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 2\%$ populacji całkowitej – grupa chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu LAS 38B.....	187
Tabela 155. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 0,5\%$ chorych stosujących bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ w badaniu LAS 38B.....	188
Tabela 156. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo – zestawienie wyników.....	190
Tabela 157. Analiza skuteczności aklidyna vs tiotropium – zestawienie wyników.....	192
Tabela 158. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo – zestawienie wyników.....	193
Tabela 159. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs tiotropium – zestawienie wyników.....	194
Tabela 160. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	215
Tabela 161. Charakterystyka populacji chorych w badaniu ACCORD II.....	229
Tabela 162. Początkowa charakterystyka populacji w badaniu ACCORD II – aklidyna 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ vs placebo. Umiarkowana i ciężka POChP.....	230
Tabela 163. Wyniki skuteczności w badaniu ACCORD II (okres obserwacji 12 tygodni) – bromek aklidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ vs placebo.....	231
Tabela 164. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wartości FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki (I) po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	232
Tabela 165. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla szczytowej wartości FEV_1 (I) po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	232
Tabela 166. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	232
Tabela 167. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza SGRQ po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	233
Tabela 168. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	233
Tabela 169. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza TDI po 12 tygodniach (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	233
Tabela 170. Wyniki metaanalizy sieciowej – częstości występowania zaostrzeń POChP interwencja vs komparator na pacjentorok (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II) – RR (95%CrI).....	234
Tabela 171. Wyniki metaanalizy sieciowej – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo dla liczby inhalacji leków doraźnych w ciągu 12 tygodni (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II).....	234

Tabela 172. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II) – OR (95%CrI).....	234
Tabela 173. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II) – OR (95%CrI).....	234
Tabela 174. Wyniki metaanalizy sieciowej – odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w ciągu 12 tygodni (z uwzględnieniem wyników badania ACCORD II) – OR (95%CrI).....	235
Tabela 175. Charakterystyka badania SHINE.....	236
Tabela 176. Ocena jakości badania SHINE, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	236
Tabela 177. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badanie SHINE.....	237
Tabela 178. Charakterystyka populacji chorych w badaniu SHINE.....	237
Tabela 179. Zestawienie punktów końcowych w badaniu SHINE.....	238
Tabela 180. Wyniki badania SHINE dla wartości FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tygodniach (I) – różnica zmiany względem wartości początkowej interwencja vs placebo.....	239
Tabela 181. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.07.2013 r.....	247
Tabela 182. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 19.07.2013 r.....	247
Tabela 183. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	248
Tabela 184. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	264

Spis rycin

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM ²⁶ /PRISMA ²⁷).....	39
Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badanie Beier 2013 aklidyna vs komparator (RR).....	72
Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badanie Beier 2013 aklidyna vs komparator (RD).....	72
Rysunek 4. Chorzy, którzy ukończyli badania aklidyna vs placebo (RR).....	73
Rysunek 5. Chorzy, którzy ukończyli badania aklidyna vs placebo (RD).....	73
Rysunek 6. Chorzy, którzy ukończyli badania tiotropium vs placebo (RR).....	74
Rysunek 7. Chorzy, którzy ukończyli badania tiotropium vs placebo (RD).....	74
Rysunek 8. Schemat porównania pośredniego bromku aklidyny z bromkiem tiotropium w horyzoncie czasowym dłuższym niż 6 tygodni.....	75
Rysunek 9. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FEV ₁ (MD).....	84
Rysunek 10. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. FVC (MD).....	86
Rysunek 11. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. IC (MD).....	87
Rysunek 12. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Kwestionariusz SGRQ (MD).....	88
Rysunek 13. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ (RR).....	89
Rysunek 14. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ (RD).....	90
Rysunek 15. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Kwestionariusz TDI (MD).....	91
Rysunek 16. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI (RR).....	92
Rysunek 17. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza TDI (RD).....	93
Rysunek 18. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (RR).....	94
Rysunek 19. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem POChP (RD).....	94
Rysunek 20. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – częstości występowania objawów nocnych (MD).....	96
Rysunek 21. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów nocnych na aktywność (MD).....	97
Rysunek 22. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów nocnych na sen (MD).....	97
Rysunek 23. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – nasilenie i wpływ objawów porannych (MD).....	97
Rysunek 24. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ACCORD I – produkcja płwociny (MD).....	98
Rysunek 25. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN – częstości występowania objawów nocnych (MD).....	99
Rysunek 26. Analiza skuteczności aklidyna vs placebo. Ocena nocnych i porannych objawów POChP w badaniu ATTAIN – częstości występowania objawów porannych (MD).....	100

Rysunek 27. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	134
Rysunek 28. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	134
Rysunek 29. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	136
Rysunek 30. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	136
Rysunek 31. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zgony (RR).....	137
Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Zgony (RD).....	137
Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.1 (RR).....	139
Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.1 (RD).....	140
Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.2 (RR).....	141
Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.2 (RD).....	142
Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.3 (RR).....	143
Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.3 (RD).....	144
Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.4 (RR).....	145
Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN cz.4 (RD).....	146
Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4 (RR).....	148
Rysunek 42. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN stopnia 3-4 (RD).....	149
Rysunek 43. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.1 (RR).....	151
Rysunek 44. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.1 (RD).....	152
Rysunek 45. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.2 (RR).....	153
Rysunek 46. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs placebo. Poszczególne ZN związane z leczeniem cz.2 (RD).....	154
Rysunek 47. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013. Aklidinium vs placebo (MD).....	167
Rysunek 48. Analiza skuteczności w badaniu Beier 2013. Aklidinium vs tiotropium (MD).....	168
Rysunek 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs placebo (RR).....	172
Rysunek 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs placebo (RD).....	172
Rysunek 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs tiotropium (RR).....	172
Rysunek 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Fuhr 2012. Aklidinium vs tiotropium (RD).....	173
Rysunek 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012. Aklidinium vs placebo (RR).....	176
Rysunek 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singh 2012. Aklidinium vs placebo (RD).....	177
Rysunek 55. Schemat metodyki badań długoterminowych.....	178
Rysunek 56. Początkowa charakterystyka populacji w badaniu ACCORD II - aklidyna 400 µg/2xd vs placebo. Umiarkowana i ciężka POChP (RR).....	230
Rysunek 57. Początkowa charakterystyka populacji w badaniu ACCORD II - aklidyna 400 µg/2xd vs placebo. Umiarkowana i ciężka POChP (RD).....	231

Piśmiennictwo

- ¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]
- ² Mannino DM, Gagnon RC, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2000;160:1683-1689.
- ³ Petty TL. Scope of the COPD problem in North America: early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest.* 2000;117(5 suppl 2):326S-331S.
- ⁴ Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000 Oct;118(4):981-9.
- ⁵ Viegi G, Pedreschi M, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs. American Thoracic Society definition. *Chest.* 2000;117(5 suppl 2):339S-345S.
- ⁶ Bakke PS, Baste V, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax.* 1991;46:863-870.
- ⁷ Lange P, Groth S, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med.* 1989;226:25-32.
- ⁸ Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology.* 2004 Nov;9(4):458-65.
- ⁹ Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370(9589):741-50.
- ¹⁰ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523–32.
- ¹¹ Prac. zbior. pod red. Niepsuj G. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (supl. 1): 354–359.
- ¹² Pływaczewski R., Bednarek M., Joneczak L., Zieliński J. Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003; 71: 329–335.
- ¹³ Prac. zbior. pod red. Nizankowskiej-Mogilnickiej E. Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce - wyniki badania BOLD w Polsce. *Pol Archw Med. Wewn* 2007;117(9).

[REDACTED]

¹¹ Szczeklik A: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012.

¹⁵ Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008 May;63(5):402-7.

¹⁶ AOTM. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leków Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową”, jako świadczenia gwarantowanego.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-11-2012-Hirobriz/Stanowisko_RP_AOTM_11_2012_Hirobriz_%28indakaterol%29.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

¹⁷ Spiriva. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_18.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

¹⁸ Seebri. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032537> [dostęp 12.09.2013 r.]

²⁰ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Dostępne na: www.cochrane-handbook.org.

²¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

²² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

²³ Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:405-23.

²⁴ Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Aclidinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2013 Jul;47(7-8):1017-28

²⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung).

https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1 [dostęp 02.10.2013 r.]

²⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²⁸ 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.

²⁹ Jones P. *St George's Respiratory Questionnaire Manual*. 2009.
http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

³⁰ Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*. 2003 Feb;21(2):267-72.

³¹ [REDACTED]

³² EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 02.10.2013 r.]

³³ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 02.10.2013 r.]

³⁴ URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 02.10.2013 r.]

³⁵ van der Palen J, Ginko T, Kroker A, van der Valk P, Goosens M, Padullés L, Seoane B, Rebeda L, Garcia Gil E. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013 Aug;10(8):1023-31.

³⁶ Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 19;328:1490.

³⁷ Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. A Generalized Linear Modeling Framework for Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Decis Making*. 2012 Oct 26. [Epub ahead of print]

