

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



Kraków 2014

©

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	11
4. METODYKA	22
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	22
4.2. Pytanie kliniczne	24
4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu	24
4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	26
4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	28
4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	30
4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	33
4.8. Ocena jakości danych	34
4.9. Analiza ilościowa	35
4.10. Metaanaliza statystyczna	37
5. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH	40
6. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS TIO+FOR U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POCHP	42
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	42
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	45
6.3. Charakterystyka interwencji	48
6.4. Skuteczność kliniczna	48
6.5. Bezpieczeństwo	59
7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS SAL/FLU U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POCHP	71
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	71
7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	74
7.3. Charakterystyka interwencji	76
7.4. Skuteczność kliniczna	77
7.5. Bezpieczeństwo	86
8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS TIO U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POCHP	97
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	97
8.2. Heterogeniczność metodologiczna	101
8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	103
8.2. Charakterystyka interwencji	106

8.3. Heterogeniczność kliniczna	107
8.4. Skuteczność kliniczna.....	108
8.5. Bezpieczeństwo	143
9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS TIO U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ LUB BARDZO CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP	167
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	167
9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	169
9.3. Charakterystyka interwencji	172
9.4. Skuteczność kliniczna.....	173
9.5. Bezpieczeństwo	188
10. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS MONOKOMPONENTY (IND, GLY) U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP	200
10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	200
10.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	201
10.3. Charakterystyka interwencji	202
10.4. Skuteczność kliniczna	203
10.5. Profil bezpieczeństwa	220
11. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS MONOKOMPONENT (GLY) U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ LUB BARDZO CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP	233
11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	233
11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	234
11.3. Charakterystyka interwencji	236
11.4. Skuteczność kliniczna	236
11.5. Profil bezpieczeństwa	252
12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	263
12.1. Cel	263
12.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	263
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultibro Breezhaler®	264
12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL	269
12.5. PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>)	270
12.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	270
12.7. Krótki okres obserwacji (26 tyg.): <i>SHINE</i> [8, 9, 10]	271
12.8. Długi okres obserwacji (52 tyg.): <i>ENLIGHTEN</i> [11, 12, 13].....	279
13. PODSUMOWANIE.....	295
13.1. Skuteczność kliniczna	295
13.1. Profil bezpieczeństwa	306
14. WNIOSKI.....	315
14.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	315
14.2. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa	317

15. OGRANICZENIA	319
15.1. Ograniczenia wyników	320
16. Dyskusja	323
16.1. Wyszukiwanie	323
16.2. Wybór komparatora	324
16.3. Subpopulacje	326
16.4. Wiarygodność zewnętrzna	326
16.5. Wiarygodność wewnętrzna	328
16.6. Dyskusja z przeglądami	330
17. ZAŁĄCZNIKI	331
17.1. Opis kwerend	331
17.2. Diagram wyszukiwania publikacji	340
17.3. Opis arkusza Jadad	341
17.4. Formularze ekstrakcji danych	345
18. PIŚMIENNICTWO	351
18.1. Badania włączone do analizy głównej	351
Badanie QUANTIFY	351
Badanie ILLUMINATE	352
Badanie SPARK	352
18.2. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	353
18.3. Ograniczenia i dyskusja	353
18.4. Badania wyłączone z analizy głównej	354
19. SPIS TABEL	356
20. SPIS WYKRESÓW	368

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: styczeń 2014 r.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. INDEKS SKRÓTÓW

6-MWD	test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-minute walk test</i>)
µg	mikrogram
ALT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza zasadowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
Ae₀₋₂₄	ilość leku wydalana wraz z moczem w czasie do 24h
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole pod krzywą (area under the curve)
AUC_(t1 - t2)	pole pod krzywą określone w czasie od t1 do t2
b.d.	brak danych
BDI	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BODE	<i>Bmi, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity</i> (akronim wskaźnika)
bpm	częstość akcji serca (ang. <i>beats per minute</i>)
BUN	azot mocznika - stężenia mocznika w badanej próbce krwi (ang. <i>blood urea nitro gen</i>)
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	<i>Copd Assessment Test</i>
C_{max}	maksymalne stężenie
CCV	sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (<i>cardio and cerebrovascular adverse events</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTRD	<i>Clinical Trial Results Database</i>
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CL_R	klirens nerkowy
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CRQ	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
d	dość
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DLCO	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>)
DPI	inhalator proszkowy
EADL	<i>extended activity of daily living</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>evidence based medicine</i>)
EED	<i>Economic Evaluation Database</i>
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
etc.	i tak dalej (<i>et cetera</i>)
FAS	<i>the full analysis set</i>
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV	wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>forced expiratory flow</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FRC	czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>functional residual capacity</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
FEV₁/FVC	stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej
GKS	glikokortykosteroidy

γ-GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GLY	glikopironium
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
h	godzina (<i>hour</i>)
HR	hazard względny (<i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>ang. Health Technology Assessment</i>)
IA	Instytut Arcana
IC	pojemność wdechowa (<i>ang. inspiratory capacity</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IND	indakaterol
IND/GLY	produkt złożony zawierającym indakaterol i glikopironium
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
IVRS	system odpowiedzi głosowych (<i>ang. interactive voice response system</i>)
L	litr
LABA	długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (<i>ang. long-acting β_2 agonist</i>)
LAMA	długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (<i>ang. long-acting muscarinic antagonist</i>)
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (<i>ang. least square means</i>)
MACE	poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (<i>ang. major adverse cardiovascular events</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MDI	inhalator ciśnieniowy
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
min.	minuta
mg	miligram
mg/d.	miligramów na dobę
mmHg	milimetr słupa rtęci
mmol	milimol
mMRC	zmodyfikowana skala duszności wg <i>british medical research council</i>
mL	mililitr (10^{-3} L)
ms	milisekunda (10^{-3} s)
msc.	miesiące
N	liczebność grupy
n	liczba przypadków
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
n.d.	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	<i>number needed to harm</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
np.	na przykład
NS	nieistotne statystycznie
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (typ badania)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
p	znamiennosc statystyczna (<i>p-value</i>)
pkt.	punkt
PL	placebo
PPS	<i>the per protocol set</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>ang. Periodic Safety Update Report</i>)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
pts.	pacjenci (<i>patients</i>)
RV	objętość zalegająca (<i>ang. residual volume</i>)
r.	rok
RB	korzyści względne (<i>relative benefit</i>)
RCT	badania kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trials</i>)
rr	<i>rate ratio</i>

RR	współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
r.ż.	rok życia
QT	czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komórek serca
QT_c	skorygowana wartość długości odstępu QT
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
SABA	krótkodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>short-acting β_2 agonist</i>)
SAMA	krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i>)
SAF	<i>the safety set</i>
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAL/FLU	produkt złożony zawierającym w jednym inhalatorze dwie substancje czynne: salmeterol i flutikazon
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SDDPI	inhalator proszkowy pojedynczej dawki (<i>single dose dry powder inhaler</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SGRQ	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SVC	pojemność życiowa określana podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>slow vital capacity</i>)
SOC	<i>System Organ Class</i>
t_{1/2}	czas półtrwania
t_{1/2,acc}	efektywny czas półtrwania
t_{max}	czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia
TDI	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (<i>treatment-emergent adverse events</i>)
TIO	tiotropium
TIO+FOR	terapia skojarzona pojedynczymi produktami: tiotropium + formoterol
TLC	całkowita pojemność płuc
tj.	to jest
tyg.	tygodnie
tzw.	tak zwany
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych
µg	mikrogram (10 ⁻⁶ gram)
W_{max}	wydolność fizyczna (<i>maximal workload</i>)
wg	według
w/w	wyżej wymieniony
vs	<i>versus</i>
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	<i>weighted mean difference</i>

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® tj. indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg w porównaniu z: innymi lekami refundowanymi w leczeniu POChP, w terapii skojarzonej i monoterapii (tj. tiotropium + formoterol, salmeterol/flutikazon, tiotropium) oraz dodatkowo z monokomponentami ocenianego leku złożonego (indakaterol, glikopironium) w podtrzymującym leczeniu

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku nieposiadającego refundowanego odpowiednika.

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją (analiza główna), bezpośrednio porównujących stosowanie inhalacji produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg raz dziennie (IND/GLY) z technologią alternatywną w postaci:

- terapii skojarzonej pojedynczymi produktami: tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie + formoterol w dawce 12 µg dwa razy dziennie

rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu i przedstawioną w osobnym dokumencie.

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

(TIO+FOR; komparator główny),

- terapii produktem złożonym, zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie (SAL/FLU),
- tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie (TIO),
- monokomponenty: glikopironium w dawce 50 µg raz dziennie; indakaterol w dawce 150 µg raz dziennie

pod względem skuteczności w poprawie funkcji płuc, kontroli objawów, jakości życia i bezpieczeństwa.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do listopada 2013 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz w bazie badań sponsorowanych przez wytwórcę ocenianego leku (*Novartis Clinical Trial Result Database*) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania RCT

z grupą kontrolną placebo, badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, pierwotne badania obserwacyjne.

Problem decyzyjny

Populacja: Populację docelową analiz zdefiniowano zgodnie z rejestracją leku Ultibro Breezhaler® i odpowiednio do wskazania we wniosku o refundację, jako dorosłych pacjentów z POChP, wymagających leczenia podtrzymującego. POChP jest chorobą przewlekłą i postępującą, stanowiącą poważny problem zdrowotny w Polsce – cierpi na nią ok. 10% populacji osób po 40 roku życia. Rocznie z przyczyn związanych z POChP umiera w Polsce ok. 17 tys. osób, a w kolejnych latach oczekuje się wzrostu chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem. Objawami POChP są: przewlekły kaszel, odkaszczanie plwociny oraz duszność, nasilająca się wraz z postępem choroby. W stabilnej POChP leczenie ma na celu głównie łagodzenie objawów, poprawę drożności oskrzeli i ograniczenie ubytku FEV₁.

Interwencja i rekomendacje względem interwencji: Ocenianą interwencją stanowi przewlekłe leczenie rozszerzające oskrzela produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w jednym inhalatorze (IND/GLY) stosowanym raz dziennie w dawce 110/50 µg.

Przeprowadzony przegląd rekomendacji klinicznych wykazał, że stosowanie leczenia skojarzonego długodziałającym cholinolitykiem (LAMA) i długodziałającym β₂-agonistą (LABA) jest zalecane u pacjentów z POChP w kat. B, C i D przez *Polskie Towarzystwo Chorób Płuc* (2012) oraz *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2013).

Technologie opcjonalne (komparatory): jako komparator główny do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano leczenie skojarzone tiotropium z formoterolem (LAMA+LABA). Komparatorami dodatkowymi są również: salmeterol/flutikazon (LABA/wGKS), tiotropium (LAMA), formoterol (LABA) oraz monokomponenty (indakaterol oraz glikopironium w monoterapii). Leki te należą do aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w POChP, są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce, należą do tych samych grup, do których należą komponenty ocenianego produktu leczniczego. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi – w tym Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, leki najczęściej stosowane w Polsce).

Badania i punkty końcowe Zgodnie z Wytycznymi AOTM przyjęto, że analiza kliniczna będzie oparta na badaniach z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (pierwotne badania z randomizacją). Wybrane punkty końcowe obejmują zarówno obiektywne wskaźniki funkcji płuc (parametry spirometryczne), jak i wyniki szczególnie istotne dla pacjenta (kontrola objawów, jakość życia) oraz wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane. Kluczowymi parametrami w ocenie funkcji płuc są natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁) oraz natężona pojemność życiowa (FVC), wykazujące ścisły związek z funkcjonowaniem chorych na POChP.

Wyniki: IND/GLY vs TIO+FOR u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov odnaleziono jedną zakończoną próbę kliniczną NCT01574651 (QUANTIFY) spełniającą kryteria włączenia do analizy. Na potrzeby oceny HTA w przedmiotowym procesie

wnioskowania o refundację, zleceniodawca udostępnił pełny raport z badania QUANTIFY (Wessiepe 2013).

W badaniu QUANTIFY bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg raz dziennie (IND/GLY)

z interwencją polegającą na terapii skojarzonej pojedynczymi produktami: tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie + formoterol w dawce 12 µg dwa razy dziennie (TIO+FOR), w próbie dorosłych pacjentów ≥ 40 roku życia, z umiarkowaną oraz ciężką POChP (stopień II-III wg GOLD 2010).

Badanie *QUANTIFY* jest wielośrodkiem, badaniem z randomizacją i podwójnym zaślepieniem typu *non-inferiority*, z okresem obserwacji wynoszącym 26 tyg. W przypadku niespełnienia hipotezy *non-inferiority* a drugorzędowym celem badania było wykazanie przewagi (*superiority*) ocenianej interwencji.

Należy podkreślić również fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence* można stwierdzić, że badanie *QUANTIFY* umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze IND/GLY nad TIO+FOR.

Analiza statystyczna po 26 tyg. leczenia wykazała znamienność statystyczną różnic (na korzyść ocenianej interwencji) średnich zmian wartości *trough* FEV₁ oraz *trough* FVC pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi, co świadczy o wyższej skuteczności przedmiotowej interwencji w zakresie poprawy czynności płuc.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była średnia zmiana liczby punktów w skali jakości życia SGRQ względem wartości wyjściowych wykazano, że inhalacja produktem złożonym, IND/GLY jest terapią nie mniej skuteczną w porównaniu do terapii skojarzonej TIO+FOR dla analizowanego okresu obserwacji (wynik statystycznie nieistotny, nie przekraczający wartości *margin* < 4 pkt.). Należy jednak podkreślić, że już odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ (SGRQ ≥ 4) był istotnie wyższy (populacja PPS) w grupie ocenianej interwencji (50,1%) w porównaniu do grupy TIO+FOR (42,5%).

W zakresie oceny nasilenia duszności średnia liczba punktów w skali TDI była wyższa w grupie IND/GLY w porównaniu do TIO+FOR, ale różnica osiągnęła istotności statystycznej. Natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa stopnia duszności (TDI ≥ 1 pkt) był istotnie wyższy w grupie ocenianej interwencji (49,6%) w porównaniu do grupy TIO+FOR (42,4%).

Porównywane interwencje (IND/GLY vs TIO+FOR) cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Dla 26-tygodniowego okresu leczenia nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w szansie wystąpienia prawie wszystkich poddanych ocenie parametrów dot. bezpieczeństwa (tj. zgonu, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs ogółem, AEs prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, pozostałych AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, życiowych oraz EKG).

Oceniane leczenie związane było z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc. Natomiast terapia TIO+FOR wiązała się z istniejącym niższym ryzykiem wystąpienia podwyższonego stężenia glukozy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w czasie 26-tygodniowego okresu leczenia było wystąpienie zapalenia nosogardzieli występującego nieznacznie rzadziej w grupie ocenianej interwencji (8,8%) w porównaniu do grupy kontrolnej TIO+FOR (11,6%).

W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną na podstawie badania *QUANTIFY* należy wnioskować, że oceniana interwencja jest skuteczniejsza i porównywalnie bezpieczna do terapii skojarzonej TIO+FOR w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego.

Wyniki: IND/GLY vs SAL/FLU u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP

Odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (*ILLUMINATE*), w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną IND/GLY z interwencją polegającą na inhalacji produktem złożonym, zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego.

Badanie *ILLUMINATE* jest wieloośrodkowym badaniem z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) zaprojektowanym w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad SAL/FLU w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. standaryzowanego pola pod krzywą dla FEV₁ w czasie 0 – 12 godzin po dawce (AUC_{0-12h} FEV₁) po 26 tygodniach leczenia.

Średnia wartość pola pod krzywą AUC_{0-12h} FEV₁ po 26 tyg. leczenia była istotnie wyższa w grupie IND/GLY niż w grupie SAL/FLU. Odnotowana różnica wielkości 0,138 litra (98% CI: 0,100; 0,176) jest również istotna klinicznie (≥ 100 ml, zgodnie z zaleceniami ATS/ERS). Podobnie, w zakresie pozostałych parametrów spirometrycznych (AUC_{0-12h} FEV₁ po 12 tyg., szczytowa wartość FEV₁ po 12 i 26 tyg. oraz *trough* FEV₁ po 12 i 26 tyg.) wszystkie uzyskane różnice były statystycznie i klinicznie istotne na korzyść IND/GLY.

Identyczną sytuację obserwujemy w zakresie oceny natężonej pojemności życiowej (FVC). Zarówno po 12, jak i po 26 tyg. leczenia pacjenci leczeni IND/GLY uzyskiwali istotnie statystycznie wyższe wartości AUC_{0-12h} FVC, *peak* FVC, *trough* FVC niż chorzy leczeni SAL/FLU.

Ocena wartości wskaźnika TDI dokonywana była po 12 i 26 tyg. leczenia, a wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie duszności, stnowiącej podstawowy objaw POChP; za klinicznie istotną poprawę kontroli duszności uznawano różnicę wynoszącą 1 punkt lub więcej. Zastosowanie IND/GLY przez 12 i 26 tygodni związane było ze statystycznie istotnie większą poprawą objawową w zakresie odczuwanej przez pacjenta duszności, niż w przypadku stosowania SAL/FLU (różnica średnich końcowych). Przełożyło się to na uzyskanie przez pacjentów leczonych IND/GLY

klinicznie istotnej poprawy duszności względem grupy kontrolnej SAL/FLU.

Wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w ograniczeniu częstości stosowania leków ratunkowych (ogółem oraz stosowanych za dnia) oraz w zakresie zmniejszenie nasilenia duszności (ogółem – w ciągu doby, w ciągu dnia i w ciągu nocy) i odsetka dni bez objawów choroby w ciągu dnia.

Oceniana interwencja wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa względem SAL/FLU. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: zgony, przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia); przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane ogółem, pozostałe zdarzenia niepożądane. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykazano znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji w ocenie takich zdarzeń niepożądanych jak: skurcze mięśni oraz zapalenie zatok.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP (włączając zaostrzenia choroby) występujące nieznacznie rzadziej w grupie ocenianej interwencji (55,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej SAL/FLU (60,2%). Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano nieznacznie wyższą niż w grupie kontrolnej stosującej SAL/FLU częstość wystąpienia bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu pleców. Należy jednak zauważyć, iż oba zdarzenia niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, a otrzymane różnice nie wykazują znamienności statystycznej.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium w próbie dorosłych pacjentów ≥ 40 roku życia, z umiarkowaną oraz ciężką POChP jest terapią

skuteczniejszą oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa względem technologii alternatywnej polegającej na inhalacji produktem złożonym, zawierającym salmeterol i flutikazon.

Wyniki: IND/GLY vs TIO u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa badania RCT (*SHINE*, *ARISE*), w tym jedno nieopublikowane (*ARISE*). Badanie *ARISE* jest mniejszym badaniem, przeprowadzonym w Japonii, którego wyniki dostępne są wyłącznie w postaci danych niepublikowanych. Zleceniodawca analizy udostępnił jednak pełny raport (CSR) z badania (*Kitawaki 2012*).

W obu badaniach włączonych do analizy (*SHINE*, *ARISE*) bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg w porównaniu z TIO w dawce 18 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów z POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W odniesieniu do okresu obserwacji (skuteczność), w obu badaniach podano wyniki po 12 tyg. leczenia, a następnie po 26 tygodniach w badaniu *SHINE* oraz po 24, 36 i 52 tygodniach w badaniu *ARISE*.

W badaniu *SHINE* dla porównania IND/GLY vs TIO testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności IND/GLY do TIO (*non-inferiority*), a w badaniu *ARISE*, ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej.

Autorzy analizy klinicznej uznali za zasadne przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników w zakresie skuteczności obu badań w dwóch okresach obserwacji: po 12 tyg. oraz po 24 (*ARISE*) – 26 (*SHINE*) tyg. leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione osobno dla dwóch okresów obserwacji: 26 tyg. (*SHINE*) oraz 52 tyg. (*ARISE*).

W badaniu *SHINE* wykazano istotnie statystyczną przewagę IND/GLY nad TIO w zakresie średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ po 12 i 26 tyg. leczenia (tym samym potwierdzono założoną hipotezę *non-inferiority* IND/GLY vs TIO i dodatkowo możliwe było wnioskowanie o przewadze skuteczności

IND/GLY nad TIO). Leczenie IND/GLY wykazało istotnie większą skuteczność w zakresie wszystkich pozostałych parametrów FEV₁ ocenionych w badaniu *SHINE* jako średnie wartości końcowe po 26 tygodniach leczenia: AUC_{0-4h} FEV₁, AUC_{0-12h} FEV₁, AUC_{12-24h} FEV₁, AUC_{0-24h} FEV₁, szczytowa wartość FEV₁ oraz FEV₁ mierzona 5 min., 30 min. i 2 godz. po dawce.

Wyniki metaanaliz (różnice średnich końcowych) potwierdzają, że pacjenci leczeni IND/GLY uzyskują wyższe (korzystniejsze) wyniki *trough* FEV₁, przeciętnie o 0,10 (95% CI: 0,07; 0,13) i 0,08 (0,05; 0,10) litrów, odpowiednio po 12 i 24-26 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO.

Wszystkie ilościowe różnice zmian wartości FEV₁, mierzonej 30 i 60 minut po dawce leku w badaniu *ARISE*, mają kierunek korzystny dla IND/GLY względem TIO, rosną w miarę wydłużania się czasu leczenia i po 24., 36. i 52. tygodniach leczenia są istotne statystycznie. Istotność statystyczna różnic pomimo małej liczebności próby w badaniu *ARISE* świadczy o dużej sile omawianego efektu.

Po 26 tyg. leczenia IND/GLY (*SHINE*) szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy *trough* FEV₁ (>100 oraz >200 ml) była znamiennej wyższa, niż po leczeniu TIO. Oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

Zmiany nasilenia duszności w skali TDI (*focal score*) oceniono tylko w badaniu *SHINE*. U pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano istotnie większą średnią poprawę w zakresie nasilenia duszności względem TIO. Wykazano także, że u pacjentów leczonych przez 26 tygodni IND/GLY szansa uzyskania istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności (≥1, ≥2 lub ≥3 punktów w skali TDI *focal score*) była statystycznie istotnie większa niż u leczonych TIO.

Wyniki metaanaliz (różnice średnich zmian) potwierdzają, że pacjenci leczeni IND/GLY uzyskują istotnie większą poprawę jakości życia względem

poziomu wyjściowego, przeciętnie o 2,25 (95% CI: 0,07; 4,43) i 3,28 (95% CI: 1,01; 5,55) punktu, odpowiednio po 12 i 24-26 tygodniach leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO.

Znamienną statystycznie na podstawie przeprowadzonej metaanalizy po 24-26 tyg. leczenia na korzyść ocenianej interwencji wykazano również w szansie uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (zmniejszenie wyniku o ≥ 4 punkty). Przewaga IND/GLY nad TIO była również istotna statystycznie w odniesieniu do poprawy o ≥ 8 punktów SGRQ po 26 tyg. leczenia (SHINE).

Częstość stosowania leczenia doraźnego z powodu nasilenia objawów choroby była statystycznie istotnie niższa w grupie IND/GLY w porównaniu z grupą TIO.

W badaniu SHINE oceniono wpływ leczenia na objawy choroby na podstawie prowadzonych przez pacjentów elektronicznych dzienników. Zastosowanie IND/GLY związane było z istotnie wyższym odsetkiem dni, w których aktywności życiowej pacjenta nie zakłócały objawy choroby.

Wyniki badań SHINE (26 tyg.) i ARISE (52 tyg.)

wskazują na podobny profil bezpieczeństwa stosowania IND/GLY i TIO. Częstość rezygnacji z leczenia i zdarzeń niepożądanych u leczonych IND/GLY były zbliżone do TIO. Przeprowadzona analiza wykazała znamienne statystycznie na korzyść IND/GLY (niższe ryzyko) w zakresie: zakażeń (infekcji) i zarażeń pasożytniczych (26 tyg.), bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych (26 tyg.), złamań żebra (52 tyg.). Oprócz tego znamienne różnicę (na korzyść TIO) odnotowano dla punktu końcowego zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60 ms.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że IND/GLY jest statystycznie istotnie skuteczniejszy od TIO w zakresie parametrów spirometrycznych, kontroli objawów (zmiana częstotliwości stosowania leków ratunkowych i TDI) oraz jakości życia. Zarówno poprawa *trough* FEV₁, kontroli duszności (TDI), jak i poprawa jakości życia (SGRQ) spełniły kryteria istotności klinicznej różnicy. Profil bezpieczeństwa dla porównywanych grup jest zbliżony, zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji.

Wyniki: IND/GLY vs monokomponenty (IND, GLY) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (SHINE), w którym w 26-tygodniowym okresie obserwacji porównano efektywność kliniczną IND/GLY względem składowych leku złożonego tj. indakaterolu (IND) oraz glikopirynium (GLY) w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, w stopniu zaostrzenia od umiarkowanego do ciężkiego.

Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY, IND lub GLY nad placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym (*trough* FEV₁).

Przeprowadzona analiza statystyczna w zakresie wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (*trough* FEV₁ po 12 i 26 tyg., AUC_{0-4h} FEV₁, AUC_{0-12h} FEV₁, AUC_{12-24h} FEV₁, AUC_{0-24h} FEV₁, szczytowa wartość FEV₁ oraz FEV₁ mierzona 5 min. i 2 godz. po dawce) wykazała przewagę leku złożonego (IND/GLY) nad jego składowymi (IND, GLY). Należy podkreślić, że szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy *trough* FEV₁ (wielkości >100 lub >200 ml)

była istotnie wyższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do IND oraz GLY. Oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

Po 26 tyg. okresie obserwacji wykazano statystycznie znamienne przewagę IND/GLY nad GLY w zakresie uzyskania klinicznej istotnej poprawy jakości życia (poprawa o ≥ 8 pkt. SGQR).

W obu analizowanych porównaniach pacjenci leczeni IND/GLY istotnie ograniczyli dobową częstość stosowania leków ratunkowych bardziej niż leczeni monokomponentami (IND, GLY). Znamienne statystycznie na korzyść leku złożonego wykazano również w ocenie odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych oraz niektórych parametrów oceniających wpływ leczenia na objawy choroby na podstawie prowadzonych przez pacjentów elektronicznych dzienników.

W ocenie liczby ciężkich i umiarkowanych zaostrzeń POChP przypadających na rok wykazano znamienne

statystyczną ($p=0,025$) różnicę na korzyść IND/GLY względem IND, wyrażoną w postaci *rate ratios* [$rr = 0,73$ (95% CI: 0,55;0,96)].

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz jego składowych jest zbliżony. Należy jednak podkreślić, że analiza statystyczna wykazała znamienności statystyczne różnic na korzyść IND/GLY w zakresie takich punktów końcowych jak: przerwanie

udziału w badaniu oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (względem IND), ciężkie CCV (względem IND oraz GLY), inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (względem GLY). Oprócz tego znamienne różnicę (na korzyść GLY) odnotowano dla punktu końcowego zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60 ms.

Wyniki: IND/GLY vs TIO oraz IND/GLY vs GLY u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie typu RCT (*SPARK*), w którym porównano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (IND/GLY) w dawce 110/50 μg z samym

glikopironium (GLY) oraz tiotropium (TIO) u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV według GOLD 2008).

Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad GLY oraz TIO. Okres leczenia wynosił 64 tygodnie.

Wyniki dla porównania: IND/GLY vs TIO

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SPARK była częstość nasilenia zaostrzeń POChP. Wykazano, że u pacjentów leczonych IND/GLY zaostrzenia POChP występują istotnie rzadziej niż w grupie leczonej TIO.

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) autorzy badania *SPARK* odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FEV₁ oraz *trough* FVC podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji. Powyższe wyniki wskazują, że u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką POChP 64-tyg. IND/GLY pozwala na uzyskanie lepszych wyników w zakresie funkcji płuc, niż TIO.

Powyższe wyniki w zakresie parametrów spirometrycznych przekładają się na istotną poprawę jakości życia ocenianej grupy pacjentów. Terapia IND/GLY (dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji) w sposób istotny statystycznie poprawia jakość życia pacjentów ocenioną na podstawie kwestionariusza SGRQ (różnice średnich końcowych). Także szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Przeprowadzona analiza wskazuje, że dla 64-tyg. okresu obserwacji u pacjentów otrzymujących IND/GLY obserwujemy istotnie dłuższy odsetek dni

bez zastosowania leku ratunkowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

Zarówno terapia IND/GLY jak również TIO związana jest z porównywalnymi odsetkami pacjentów, u których podczas ocenianego okresu obserwacji wystąpiły: zgony; przerwanie z badania, przerwanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie CCV, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (poważne oraz inne niż poważne), zdarzenia niepożądane ogółem oraz większość pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Jedynie częstość wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków, migotania przedsionków (nawracające/trwałe) oraz infekcji dolnych dróg oddechowych była znamienne mniejsza w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy TIO. Po 64-tyg. okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że terapia lekiem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium w jednym inhalatorze jest lekiem bezpiecznym oraz wykazującym wyższą skuteczność nad tiotropium pod względem skuteczności w zmniejszeniu częstości zaostrzeń, poprawie funkcji płuc, kontroli objawów, jakości życia w populacji pacjentów z ciężką i bardzo ciężką POChP.

Wyniki dla porównania: IND/GLY vs GLY

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SPARK była częstość nasilenia zaostrzeń POChP. Wykazano, że u pacjentów leczonych IND/GLY zaostrzenia POChP występują istotnie rzadziej niż w grupie leczonej GLY.

W analizowanej próbie klinicznej zaobserwowano również znamienne większą poprawę czynności płuc mierzonej za pomocą parametrów *trough* FEV₁ oraz w *trough* FVC (12-64 tyg.) wśród pacjentów leczonych IND/GLY.

Terapia (dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji) IND/GLY w sposób istotny statystycznie poprawia średnią jakość życia pacjentów ocenioną na podstawie kwestionariusza SGRQ (różnice średnich końcowych). Ponadto dla prawie wszystkich analizowanych okresów leczenia wśród znamienne większego odsetka pacjentów przyjmujących IND/GLY względem grupy GLY odnotowano klinicznie istotną poprawę jakości życia wg SGRQ.

Istotnym jest fakt, że średnia liczba dni, w których obecne umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia wymagały zastosowania kortykosteroidów systemowych była istotnie mniejsza w grupie ocenianej interwencji względem GLY. Natomiast różnice znamienne statystycznie na korzyść grupy

kontrolnej uzyskano w ocenie średniej liczby dni, w których obecne umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia wymagały zastosowania jedynie antybiotyków.

Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje, że odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$) w ocenie odsetka dni bez użycia leku ratunkowego.

Wyniki badania SPARK wskazują na podobny profil bezpieczeństwa stosowania IND/GLY oraz samego GLY. Wyjątkiem są infekcje dolnych dróg oddechowych, które występowały znacznie rzadziej w grupie IND/GLY. Szansa wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie IND/GLY stanowi 68% analogicznej sznasy w grupie kontrolnej.

Podsumowując, terapia indakaterolem podawanym raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironiem jest wysoce skuteczna oraz bezpieczna w populacji pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV według GOLD 2008). W ocenie istotnych klinicznie parametrów oceny skuteczności wykazała przewagę nad grupą kontrolną przyjmującą tylko glikopironiem. Profil bezpieczeństwa oraz zidentyfikowane zdarzenia niepożądane wskazują na bardzo dobrą tolerancję IND/GLY.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironiem w dawce 110/50 µg raz na dobę (produkt leczniczy Ultibro Breezhaler®) jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultibro Breezhaler® do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/10$ osób) należą zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia). Profil bezpieczeństwa IND/GLY charakteryzuje się występowaniem typowych objawów po zastosowaniu leków przeciwcholinergicznym i beta-adrenergicznym, związanych z działaniem poszczególnych składników produktu złożonego. Do

innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji należą: kaszel oraz ból części ustnej gardła (w tym podrażnienie gardła).

Ponadto, jak podkreślono w ChPL, w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lek Ultibro Breezhaler® należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®.

Randomizowane badania kliniczne (SHINE, ENLIGHTEN) porównujące indakaterol z placebo w krótkim (26 tyg.) i długim (52 tyg.) okresie obserwacji dowodzą, iż indakaterolu podawany raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironiem wykazuje podobny profil bezpieczeństwa do placebo.

Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QTcF w porównaniu z placebo. Ocena parametrów życiowych oraz wyników badań laboratoryjnych w długim okresie czasu była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Przeprowadzona analiza statystyczna (GLY vs PL) dla 26-tygodniowego okresu obserwacji w oparciu o badanie SHINE wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie: przerwania udziału w badaniu ogółem, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwania udziału w badaniu z powodu niezadawalającego wyniku leczenia, przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. W zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych wykazano różnice istotnie statystyczne na korzyść terapii IND/GLY w zakresie bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych oraz nasilenie objawów POChP. Istotnym jest również fakt, że w ramach przeprowadzonej analizy nie wykazano różnic znamienych statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (placebo). Należy podkreślić fakt, że częstość wystąpienia u pacjentów leczonych IND/GLY oraz PL kaszlu była stosunkowo niska (5,5% vs 3,4%) oraz miała charakter przejściowy oraz nie wpływający na zmniejszenie skuteczności ocenianej interwencji.

Dane dotyczące analizy przeprowadzonej dla 52-tyg. okresu leczenia (ENLIGHTEN) wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a grupą kontrolną placebo. Wszystkie omawiane parametry bezpieczeństwa nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP (IND/GLY: 28% vs PL: 25,7%).

WNIOSKI

Bezpośrednie porównanie indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę z aktywnymi komparatorami (LAMA+LABA, LABA/wGKS, LABA, LAMA) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z tiotropium+formoterolem,

porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG. Należy wyraźnie podkreślić, że pacjenci leczenia IND/GLY wykazywali numerycznie niższą częstość istotnego wydłużenia (>450ms) odstępu QTcF (4,9% pacjentów) w porównaniu z placebo (8,8%). Wyniki badania wskazują również na niską częstość występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych (MACE, CCV). Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane leków z grupy LAMA (będących jednym ze składników ocenianego produktu złożonego) wynikają z blokowania receptorów M2, które, jak się uważa, modulują rytm pracy serca, przewodnictwo przedsionkowo-komorowe i siłę skurczu komór. Korzystny profil bezpieczeństwa kardiologicznego GLY może wobec tego wynikać z wysokiego powinowactwa tej cząsteczki do receptorów M3 i niskiego powinowactwa do receptorów M2, a także z wyższego tempa dysocjacji od receptorów M2 niż od M3.

Z uwagi na nieodległą datę dopuszczenia do obrotu (19 września 2013 r.) okresowy raport dot. bezpieczeństwa (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) ocenianego produktu nie został uwzględniony w analizie, gdyż nie jest jeszcze dostępny.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc preparatem Ultibro Beelzhaler® jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

salmeterolem/flutikazonem, tiotropium oraz monokomponentami ocenianego leku złożonego (indakaterol, glikopironium). Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszem SGRQ, lepszą kontrolę duszności, mierzonej wartością wskaźnika TDI, większą poprawę objawów zgłaszanych przez

pacjentów czy ograniczeniu częstości stosowania leków ratunkowych z większością ww. technologii alternatywnych, a w porównaniu z TIO i GLY wykazano również istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń.

Na szczególną uwagę zasługuje wykazanie istotnej przewagi ocenianego leku nad każdą z rozważanych terapii referencyjnych w zakresie kluczowych parametrów spirometrycznych, wykazujących ścisły związek z funkcjonowaniem chorych na POChP, tj. natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) i natężonej pojemności życiowej (FVC). Oba wskaźniki są zalecanymi w wytycznych GOLD, powtarzalnymi i obiektywnymi metodami oceny stopnia obturacji.

Oceniana interwencja wykazuje znamienne klinicznie korzyści: poprawa FEV₁ powyżej 100 ml lub 200 ml (versus TIO, IND, GLY; wyniki badania SHINE), poprawa kontroli duszności o ponad 1 punkt w skali TDI (versus TIO+FOR, SAL/FLU, TIO), obniżenie punktacji SGRQ o co najmniej 4 punkty

(versus TIO+FOR, TIO, GLY) oraz istotnie zmniejszenie ryzyka zaostrzeń (vs TIO i GLY) co oznacza klinicznie znamienne wpływy terapii IND/GLY na wszystkie zasadnicze obszary oceny jej skuteczności: poprawę czynność płuc, poprawę kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów z POChP oraz ryzyko zaostrzeń.

Świadczy to o wyjątkowej pozycji przedmiotowej interwencji, jako jedynej obecnie dostępnego leku złożonego, zawierającego w jednym inhalatorze zarówno lek z grupy długodziałających β₂-agonistów (indakaterol), jak i lek z grupy długodziałających cholinolityków (glikopironium), którego stosowanie zapewnia znamienne klinicznie wpływy względem wszystkich ww. punktów końcowych.

Wyniki całościowej oceny efektywności klinicznej IND/GLY, na podstawie badań analizy głównej niniejszego przeglądu, zestawiono w tabeli.

Tabela 1. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa IND/GLY

Domeny oceny efektywności klinicznej	IND/GLY versus:				
	TIO+FOR (LAMA+LABA)	SAL/FLU (LABA/wGKS)	Tiotropium (LAMA)	Glikopironium (LAMA)	Indakaterol (LABA)
Poprawa natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	+	+	+	+	+
Poprawa natężonej pojemności życiowej (FVC)†	+	+	+	+	+
Redukcja wskaźnika nasilenia duszności	+	+	+	=	=
Istotna poprawa jakości życia	+	=	+	+/=*	=
Redukcja zaostrzeń POChP	=	b.d.	+/=^	+	=
Bezpieczeństwo i tolerancja	=	=	=	=	=

+ przewaga IND/GLY (skuteczniejszy lub bezpieczniejszy); = brak różnic (istotnych klinicznie); b.d. brak danych; ^Dla 26-tyg. okresu leczenia (SHINE, ARISE) nie wykazano różnic znamienych statystycznie, ale dla 64-tyg. leczenia (SPARK) wykazano przewagę ocenianej interwencji; † trough (pre-dose) FVC; *Dla 26-tyg. okresu leczenia (SHINE) nie wykazano różnic znamienych statystycznie, ale dla 64-tyg. leczenia (SPARK) wykazano przewagę ocenianej interwencji

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 24-26 jak i 52-64 tygodni wykazała, iż indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironium cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do aktywnych komparatorów, za wyjątkiem większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG tj. zwiększenia odstępu QTc o 30-60 ms (versus TIO, GLY) oraz podwyższonego stężenia glukozy tj. >180 mg/dL (versus TIO+FOR).

Natomiast w przypadku m.in. takich AEs jak: ciężkie CCV, inne niż poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zapalenie płuc, skurcze mięśni, zapalenie zatok, bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dolnych dróg oddechowych, złamanie żebra, migotanie/trzepotanie przedsionków, IND/GLY wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem wyżej wymienionych technologii alternatywnych.

Należy także nadmienić, iż oceniana interwencja stosowana jest raz dziennie w postaci jednej inhalacji, natomiast w przypadku terapii skojarzonej tiotropium i formoterolem wymagane są trzy inhalacje (1xTIO+2xFOR). Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii. Breezhaler® należy do inhalatorów proszkowych niskooporowych i może być stosowany w każdym stadium zaawansowania POChP. W związku z powyższym, uzasadniony jest wniosek,

że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna IND/GLY, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wysoką efektywność leku Ultibro Breezhaler® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc, kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż IND/GLY jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występowania działań niepożądanych jest niska. Wyniki te zostały potwierdzone w próbach klinicznych kontrolowanych placebo.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Ultibro Breezhaler® umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane preparaty LABA i/lub LAMA oraz LABA+wGKS we wskazaniu POChP w zakresie parametrów oceniających skuteczność leków, również o znamiennej klinicznie przewadze w zakresie parametrów oddechowych (FEV₁, FVC), kontroli duszności (TDI) i jakości życia (SGRQ) oraz ryzyka zaostreżeń.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2].

Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

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

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [3]:

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

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);

- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;

- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].
- 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

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

4.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy klinicznej jest odpowiedź na pytanie: „Czy zastosowanie indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (preparat Ultibro Breezhaler®) w dawce 110/50 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest skuteczniejsze i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami refundowanymi w leczeniu POChP, w terapii skojarzonej i monoterapii (tj. tiotropium+formoterol, salmeterol/flutikazon, tiotropium) oraz dodatkowo z monokomponentami ocenianego leku złożonego (tj. indakaterol, glikopironium)?

4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia badań klinicznych do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS, w ramach wniosków z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela	Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna.
	Komentarz: wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskiem o refundację dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Ultibro Breezhaler®).	
Interwencja	Lek złożony zawierający indakaterol/glikopironium 110/50 µg* w jednym inhalatorze, stosowany w leczeniu rozszerzającym oskrzela. Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler.	Inna dawka lub droga podania indakaterolu stosowanego w jednym inhalatorze z glikopironium niż w kryteriach włączenia; lek stosowany w leczeniu zaostrzeń
	Komentarz: dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL preparatu Ultibro® oraz rejestracją w UE.	
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe stosowane w leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> • brak grupy kontrolnej; • brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>skojarzonym: TIO w dawce 18 µg /dobę oraz FOR dwa razy dziennie w dawce 12 µg);</p> <p><u>Komparatory dodatkowe</u>^:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhalacja produktem złożonym†, zawierającym salmeterol i flutikazon stosowanym w dawce 50/500 µg dwa razy dziennie; ▪ Tiotropium w dawce 18 µg /dobę; ▪ Monokomponenty: <ul style="list-style-type: none"> - Indakaterol w dawce 150 µg/dobę; - glikopironium w dawce 50 µg/dobę 	kontrolną placebo.
	<p>Komentarz: z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań <i>head to head</i> dla komparatora głównego (leczenie skojarzone tiotropium i formoterolem) na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Porównania pośrednie nie będą natomiast przeprowadzane względem komparatorów dodatkowych.</p>	
Wyniki	<p>1. <u>Skuteczność</u>:</p> <p>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); ▪ Natężona pojemność życiowa (FVC); <p>Kontrola objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duszność (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI); <p>Zużycie leków ratunkowych</p> <p>Jakość życia pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); <p>Redukcja ryzyka, ocena złożona:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość etc.); <p>Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).</p> <p>2. <u>Bezpieczeństwo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony (śmiertelność); ▪ Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia; ▪ Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach); ▪ Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT); ▪ Przerwanie udziału w badaniu; ▪ Przerwanie leczenia. 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
	<p>Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa.</p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT); ▪ Okres obserwacji: ≥12 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne, • Badania bez randomizacji, • Badania przedkliniczne
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane ▪ Badania niepublikowane, dla których sponsor 	Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	udostępnił pełny raport (CSR) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	itp.), publikacje typu list, komentarz

* - w postaci maleinianu indakaterolu i bromku glikopironiowego w odpowiednich ilościach – zgodnie z ChPL (patrz APD rozdz. 5);

^ Komparatorem dla ocenianej interwencji wskazanym na etapie APD jest również formoterol, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną IND/GLY w porównaniu z FOR;

† Na etapie APD rozpatrywano również porównanie do produktów jednoskładnikowych (SAL+FLU) w leczeniu skojarzonym, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono takich prób klinicznych

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

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - RCT - porównania ocenianej interwencji z placebo, ≥ 26 tyg. obserwacji;
 - pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy);
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa.
- Analiza skuteczności praktycznej: pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

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

4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® (indakaterol stosowany w jednym inhalatorze z glikopironium).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - PubMed;
 - Embase (embase.com);
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
- serwisy internetowe:
 - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
 - EMA (ang. *European Medicines Agency*);
 - FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
 - INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 15-11-2013 r. – 20-11-2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej bazach medycznych oraz serwisach internetowych przedstawiono w załączniku 17.1. („Opis kwerend”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe,

przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

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

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

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

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);

- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - *ClinicalTrials.gov* [<http://www.clinicaltrial.gov>]
 - *Novartis Clinical Trial Results Database* [<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>]

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

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 15-11-2013 r. – 20-11-2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 17.1.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5].

4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz bazę badań sponsorowanych przez wytwórcę ocenianego leku – *Novartis Clinical Trial Results Database* (<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>).

W wyszukiwaniu w rejestrze *Clinicaltrials.gov* zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianej interwencji, połączone spójnikami logicznymi: *Ultibro OR QVA149 OR QVA-149 OR ((indacaterol OR QAB-149 OR QAB149) AND (glycopyrronium OR glycopyrrolate OR NVA237 OR NVA-237))*. W bazie *Novartis CTRD* przeanalizowano wszystkie rekordy w zakładce dla leku QVA149. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono w dniu 18 listopada 2013 r.

Kwerenda w rejestrze *Clinicaltrials.gov* wykazała 24 rekordy, w tym 12 odnoszących się do badań ukończonych (*completed*), 10 – do badań w toku (*open studies*) i 2 – do badań wycofanych z rejestru (*withdrawn*). W bazie *Novartis CTRD* zarejestrowano ogółem 9 badań dotyczących leku QVA149 – wszystkie odnotowano również w rejestrze *Clinicaltrials.gov*.

Predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® spełniają dwa badania kliniczne: *ARISE* oraz *QUANTIFY* (w zakresie zakończonych prób klinicznych).

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego lub do poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Numer badania (akronim)	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka	Status
Ukończone					
NCT01285492, CQVA149A1301 (ARISE)	<i>A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of QVA149 (110 µg Indacaterol / 50 µg Glycopyrrolate o.d.) Using Tiotropium (18 µg o.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	POChP, umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • tiotropium 	RCT, <i>open-label</i> , grupy równoległe, III faza	Ukończone
NCT01574651 (QUANTIFY)	<i>A 26-week Treatment, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Blinded Study to Assess the Efficacy and Safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in Patients With Moderate to Severe</i>	POChP, umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • tiotropium +formoterol (w osobnych inhalatorach) 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Ukończone

Numer badania (akronim)	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka	Status
	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Tiotropium Plus Formoterol as an Active Control</i>				
Nieukończone (w toku, wycofane)					
NCT01985334	<i>A Prospective, Multicenter, 12-week, Randomized Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrronium (50 Micrograms o.d.) or Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Fixed-dose Combination (110/50 Micrograms o.d.) Regarding Symptoms and Health Status in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Switching From Treatment With Any Standard COPD Regimen</i>	POChP, umiarkowana, leczeni przez ≥3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> zmiana terapii na indakaterol /glikopironium zmiana terapii na glikopironium pozostanie przy dotychczasowej terapii (mono- lub politerapii) 	RCT, open-label, grupy równoległe, IV faza	Przed rekrutacją
NCT01709903	<i>A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	POChP, umiarkowana do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> indakaterol /glikopironium flutikazon /salmeterol placebo dla indakaterolu /glikopironium placebo dla flutikazonu /salmeterolu 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Rekrutacja
NCT01610037 (GLISTEN)	<i>A Placebo and Active Controlled Study to Assess the Long-term Safety of Once Daily QVA149 for 52 Weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> indakaterol /glikopironium placebo tiotropium 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Rekrutacja
NCT01682863	<i>A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> indakaterol /glikopironium indakaterol placebo 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Rekrutacja
NCT01727141	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> indakaterol /glikopironium LAMA LABA 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe,	Rekrutacja

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Numer badania (akronim)	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka	Status
	<i>Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation</i>		<ul style="list-style-type: none"> • placebo 	III faza	
NCT01782326	<i>A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group, Active Controlled Study to Compare the Effect of QVA149 (Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide) With Salmeterol/Futicasone on the Rate of Exacerbations in Subjects With Moderate to Very Severe COPD</i>	POChP, umiarkowana na do bardzo ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • LABA/wGKS 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Rekrutacja
NCT01699685 (SYNERGY)	<i>A Multicenter, Randomized, Double-blind, Single-dose Study to Assess the Effect of the QAB149 and NVA237 Combination Versus QAB149 Alone on Inspiratory Capacity in Patients With Moderate or Severe COPD</i>	POChP, umiarkowana na lub ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol + glikopironium • indakaterol + placebo 	RCT, podwójne zaślepienie, cross-over, III faza	Rekrutacja
NCT01712516	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • LABA • LAMA • placebo 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Rekrutacja
NCT01834885	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • flutikazon /salmeterol 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Wycofane przed naborem
NCT01860066	<i>A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of</i>	POChP, z obturacją umiarkowaną do ciężkiej	<ul style="list-style-type: none"> • indakaterol /glikopironium • flutikazon /salmeterol 	RCT, podwójne zaślepienie, grupy równoległe, III faza	Wycofane przed naborem

Numer badania (akronim)	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka	Status
	QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation				

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę odnalezienia raportów *Clinical Study Report* (zawierających metodykę oraz wyniki badania) powyższych eksperymentów na stronie Firmy Zlecającej. Dodatkowo, kontaktowano się z Firmą Zlecającą celem uzyskania dostępu do wyników z ww. badań.

[Redacted text]

4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

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

4.8. Ocena jakości danych

4.8.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [7].

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

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

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [6] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.8.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne

zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

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

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

4.9. Analiza ilościowa

4.9.1. Parametry efektywności klinicznej

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

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

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® (wersja 2.6.8) oraz w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*.

4.9.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

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

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

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

4.9.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

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

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (*StMD – standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [3].

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

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

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

4.10. Metaanaliza statystyczna

4.10.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

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

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

4.10.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [3, 8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych

badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

4.10.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 9].

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

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

4.10.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

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

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

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

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

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

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

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

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

5. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 (*ILLUMINATE* [2, 3, 4], *SHINE* [8, 9, 10], *SPARK* [5, 6, 7]) randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg raz dziennie (IND/GLY) z:

- salmeterolem/flutikazonem - inhalacja produktem złożonym zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie (SAL/FLU) – badanie *ILLUMINATE*;
- tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie – badania *SHINE*, *SPARK*;
- glikopironium w dawce 50 µg raz dziennie – badania *SHINE*, *SPARK*;
- indakaterol w dawce 150 µg raz dziennie – badanie *SHINE*.

Na podstawie odnalezionych danych (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z następujących porównań:

I) IND/GLY vs TIO+FOR:

- a) POChP w stopniu zawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III według GOLD 2010) – badanie *QUANTIFY* (okres obserwacji do 26 tyg.)

II) IND/GLY vs SAL/FLU:

- b) POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2009) – badanie *ILLUMINATE* (okres obserwacji do 26 tyg.);

III) IND/GLY vs TIO:

- c) POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2008) – badania *SHINE*, *ARISE* (w zakresie zbieżnych okresów obserwacji)

oraz punktów końcowych możliwość przeprowadzenia statystycznej agregacji danych) (okres obserwacji do 26 tyg.);

- d) POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008) – badanie *SPARK* (okres obserwacji do 64 tyg.);

IV) IND/GLY vs monokomponenty (tzn. IND, GLY)

- e) POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2008) – badanie *SHINE* (okres obserwacji do 26 tyg.): IND/GLY vs GLY oraz IND/GLY vs IND
- f) POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008) – badanie *SPARK* (okres obserwacji do 64 tyg.): IND/GLY vs GLY

Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV).

[Redacted text block]

¹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 09.12.2013]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS SAL/FLU U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące IND/GLY z leczeniem SAL/FLU: *ILLUMINATE*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Vogelmeiera z 2012 roku [2]), [REDACTED] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [4]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

W badaniu *ILLUMINATE* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg z interwencją polegającą na inhalacji produktem złożonym, zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie, w próbie dorosłych pacjentów ≥ 40 roku życia, z umiarkowaną oraz ciężką POChP (stopień II-III wg GOLD 2009), bez zaostrzeń w wywiadzie w ciągu ostatniego roku. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji IND/GLY vs SAL/FLU, w 26-tygodniowym okresie obserwacji.

Badanie *ILLUMINATE* jest wieloośrodkowym badaniem z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oraz podwójną imitacją (tj. w każdej grupie, poza aktywną interwencją stosowano placebo do leku stosowanego w drugim ramieniu badania). Procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1, za pomocą automatycznego, interaktywnego systemu odpowiedzi, z warstwowaniem pod względem statusu palenia tytoniu.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. standaryzowanego pola pod krzywą dla FEV₁ w czasie 0 – 12 godzin po dawce (AUC_{0-12h} FEV₁) po 26 tygodniach leczenia, testowano hipotezę wyższości (*superiority*) IND/GLY nad SAL/FLU.

Badanie obejmowało 4 fazy: przedskryningowa faza *wash-out* pomiędzy 21 a 15 dniem przed randomizacją (wizyta 1 do wizyty 2), faza *run in* pomiędzy 14 a 1 dniem przed randomizacją (wizyta 2 do wizyty 3; randomizację przeprowadzono w trakcie wizyty 3), fazę podwójnie zaślepioną leczenia w 2 równoległych ramionach badania (184 dni od dnia randomizacji) oraz 30-dniowy okres *post-safety follow-up*.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *ILLUMINATE*.

Tabela 36.
Charakterystyka badania włączonego do analizy: ILLUMINATE

Badanie		ILLUMINATE (II A)
Ocena w skali Jadad		5/5 [^]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 93 ośrodki w 10 krajach
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: IND/GLY vs SAL/FLU. Zastosowano randomizację komputerową, automatycznie przypisując numer randomizacyjny dla każdego z pacjentów za pomocą systemu odpowiedzi głosowych (<i>interactive voice response system</i>), zapewniający utajnienie randomizacji. Przeprowadzono randomizację z warstwowaniem ze względu na status palenia tytoniu (palacz vs były palacz). Dane związane z randomizacją były utrzymywane w ścisłej tajemnicy do czasu odkodowania zaślepienia i nie były dostępne którejkolwiek ze stron uczestniczących w badaniu.
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>) i podwójnej imitacji (<i>double dummy</i>). Porównywane interwencje były identyczne pod względem opakowania, oznaczenia, wyglądu, smaku, zapachu i schematu podawania. Ze względu na odmienność inhalatorów, w których podawane były porównywane leki, zastosowano procedurę podwójnej imitacji - poza aktywnym lekiem każdy uczestnik badania przyjmował wziewnie placebo z inhalatora właściwego dla leku porównywanego. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania była utrzymywana w tajemnicy przed: pacjentami, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad SAL/FLU w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AUC_{0-12h} FEV₁ - standaryzowane pole pod krzywą dla FEV₁ w czasie 0 - 12 godzin po dawce; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”), wartość szczytowa, wartość mierzona 5 minut po dawce, wartość mierzona 30 minut po dawce; ▪ FVC - pole pod krzywą 0 - 12 godzin po dawce (AUC_{0-12h}), wartość szczytowa, wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ▪ Nasilenie duszności w skali TDI <i>focal score</i> - poprawa istotna klinicznie; ▪ Jakość życia w skali SGRQ; ▪ Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych (doraźnie) - ogółem i w ciągu dnia; ▪ Objawy zgłaszane przez pacjenta (elektroniczny dzienniczek pacjenta, objawy rejestrowane codziennie, rano i wieczór); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs - <i>treatment-emergent adverse events</i>); ▪ Przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia); ▪ Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane.
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji
Analiza ITT		Skuteczność: nie zachowano; Bezpieczeństwo: zachowano (komentarz pod tabelą).
Utrata pacjentów z badania*		Randomizacji poddano 523 pacjentów. Udział w badaniu przerwano w przypadku 44 pacjentów (17%) z grupy IND/GLY i 47 - z grupy SAL/FLU (18%) - skala utraty pacjentów była porównywalna w obu grupach i nie przekroczyła 20%

Badanie	ILLUMINATE (II A)
	(ogółem utracono 17,4% pacjentów poddanych randomizacji). Zarejestrowane przyczyny przerwania udziału w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa IND/GLY: zdarzenia niepożądane (N=22), wycofanie zgody na udział w badaniu (N=11), naruszenie protokołu badania (N=8), nieprawidłowe wyniki badań (N=1)[†], problemy organizacyjne (N=1)^{††}, niezdolność do postępowania się inhalatorem (N=1); ▪ Grupa SAL/FLU: zdarzenia niepożądane (N=26), wycofanie zgody na udział w badaniu (N=10), naruszenie protokołu badania (N=5), nieprawidłowe wyniki badań (N=2)[‡], niezadowolające wyniki leczenia (N=1)^{‡‡}, utrata z obserwacji (N=2), zgon (N=1); Do populacji FAS włączono 522 pacjentów (1 pacjent został poddany randomizacji w wyniku błędu i nie otrzymał leczenia w ramach badania).
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Publikacje/inne źródła danych	Vogelmeier 2012 [2], ██████████ rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [4]
Identyfikatory badania	NCT01315249, CQVA149A2313

[^]Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

* odsetki obliczone na podstawie danych zawartych w publikacji;

** Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [4];

[†] - nieprawidłowy elektrokardiogram;

^{††} - badany lek nie był dostępny;

[‡] - suboptymalna jakość pomiarów spirometrycznych (N=1) i nieprawidłowa długość skorygowanego odstępu QT (N=1);

^{‡‡} - pacjent nie czuł się dobrze podczas stosowania badanego leku

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *ILLUMINATE* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach i nie przekroczyła 20% próby.

W ocenie skuteczności autorzy badania *ILLUMINATE* zdefiniowali tzw. populację FAS (*full analysis set*). Populacja FAS, obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku; brakujące dane uzupełniano metodą LOCF (wynik uzyskany w ostatniej dostępnej obserwacji). Zdefiniowana populacja FAS jest jednak mniejsza od populacji poddanej randomizacji (522 vs 523), ale różnica wynosi tylko 1 pacjenta, którego – wg informacji w publikacji - włączono do randomizacji w wyniku błędu, w związku z czym pacjent nie był leczony w ramach badania. W związku z losowym i jednostkowym charakterem tego zdarzenia, przy dużej próbie badania, można uznać, że w badaniu *ILLUMINATE* dla populacji FAS zasadniczo reguła ITT nie została naruszona (wyłączenie opisanego pacjenta nie obniża wiarygodności wyników badania). Zgodnie z informacją zawartą w publikacji warianty analiz z zastosowaniem metody LOCF oraz reguły *per-protocol* potwierdziły stabilność wyników analizy głównej, niezależnie od zastosowanej zasady definiowania zbioru danych do analizy. Należy jednak podkreślić, iż punkty końcowe uwzględnione w ocenie skuteczności zostały przedstawione na liczbę pacjentów, u których dokonano oceny analizowanego punktu końcowego. A zatem finalnie, analiza ITT nie została zachowana.

Bezpieczeństwo oceniano w *safety population*, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tj. IND/GLY - 258 vs SAL/FLU - 264).

Tabela 37
Przeływ pacjentów w badaniu ILLUMINATE

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Skrining: N = 832 → Randomizacja: N = 523	
		IND/GLY	SAL/FLU
ILLUMINATE (II A)	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, N	259	264
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji FAS, n	258	264
	Liczba pacjentów uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa (safety population), n	258	264
	Liczba analizowanych pacjentów uwzględniona w ocenie skuteczności po 12 tyg., n	230	235
	Liczba analizowanych pacjentów uwzględniona w ocenie skuteczności po 26 tyg., n	212	216
	Liczba pacjentów, którzy zakończyli badanie (26 tyg.), n (%)	215 (83,0)	217 (82,2)
	Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z badania, n (%)	44 (17)	47 (18)

^Populacja safety- wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku

7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania ILLUMINATE przedstawiono poniżej.

Tabela 38.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania ILLUMINATE

ILLUMINATE (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur; • Pacjenci ze stabilną POChP, umiarkowaną do ciężkiej (stadium II lub III wg wytycznych GOLD 2009); • Aktywni lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat*; • Pacjenci z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela** $\geq 40\%$ i $< 80\%$ wartości należnej oraz FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela** $< 0,7$ w trakcie drugiej wizyty (14 dni przed randomizacją); • Pacjenci objawowi, wg dzienniczków prowadzonych pomiędzy wizytą drugą (-14 dzień) a trzecią (dzień 1 – randomizacja), przy całkowitej liczbie punktów ≥ 1 przez ≥ 4 z ostatnich 7 dni;
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży (ciąża potwierdzona wynikiem testu ciążowego przy użyciu próbki moczu) lub karmiące; • Kobiety w wieku rozrodczym, o ile nie zostały spełnione następujące kryteria menopauzy: 12 miesięcy braku miesiączki (w sposób niewywołany) lub 6 miesięcy po obustronnym, chirurgicznym usunięciu jajników (z lub bez histerektomii) lub kobieta stosuje co najmniej jedną akceptowalną metodę antykoncepcji (która musiała być następnie utrzymywana w czasie trwania badania); • Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia wykazujący (lub wywiad) reakcje/nadwrażliwość na którykolwiek z następujących leków wziewnych, leków z tej samej klasy lub składnik któregośkolwiek z nich: leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktozę lub jakiegokolwiek inny składnik; • Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień -14) metodą Fridericia był wydłużony (> 450 ms dla obu płci); • Pacjenci wykazujący istotne klinicznie nieprawidłowości w EKG podczas wizyty drugiej, którzy w ocenie badacza byłoby potencjalnie narażeni na ryzyko w przypadku włączenia do badania; • Pacjenci z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II;

ILLUMINATE (II A)

- Pacjenci, u których nie uzyskano akceptowalnych wyników badań spirometrycznych podczas wizyty drugiej, zgodnie z wytycznymi ATS/ERS akceptowalności i powtarzalności;
- Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesaczenia, objawowym rozrostem stercza, niedrożnością szyi pęcherza, umiarkowane do ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub zatrzymaniem moczu (pacjentów z TURP wykluczano z badania; pacjenci o całkowitej resekcji stercza byli brani pod uwagę jako kandydaci do badania, podobnie jak pacjenci bezobjawowi, stabilni dzięki leczeniu farmakologicznemu);
- Pacjenci z nowotworem w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat, bez względu na obecność lub brak dowodów miejscowej wznowy lub przerzutów, z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego skóry;
- Pacjenci, u których w ocenie badacza występują istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych lub istotne klinicznie schorzenia takie jak (ale nie ograniczone do): niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewokomorowa (NYHA III i IV), zawał serca w wywiadzie, arytmia (z wyłączeniem stabilnego przewlekłego migotania przedsionków); niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny; jakiegokolwiek stan, który mógłby stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta lub utrudniać przestrzeganie protokołu w zakresie leczenia, oceny lub rejestracji wyników;
- Pacjenci nie używający elektronicznych dzienniczek w sposób stabilny;
- Pacjenci w opinii badacza niewiarygodni lub niestosujący się do reżymu terapeutycznego;

Kryteria wyłączenia związane z POChP:

- Pacjenci wymagający długotrwałego, codziennego leczenia tlenem z powodu przewlekłej hipoksemii;
- Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku (łącznie z wizytą 3) wystąpiło zaostrzenie POChP, wymagające leczenia antybiotykami, ogólnoustrojowego leczenia steroidami (doustnie lub dożylnie) lub hospitalizacji;
- Pacjenci, u których w ciągu 4 tygodni poprzedzających wizytę 1 wystąpiło zakażenie dróg oddechowych. Pacjenci, u których zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wystąpiło w trakcie fazy przesiewowej (do wizyty 3) nie podlegali włączeniu do badania ale mogli zostać ponownie poddanie rekrutacji 4 tygodnie po ustąpieniu zakażenia;
- Pacjenci ze współistniejącą chorobą płuc, np. gruźlicą płuc (o ile nie potwierdzono braku aktywności choroby badaniem RTG płuc) lub klinicznie istotnym rozstrzeni oskrzeli, sarkoidozą, chorobą śródmiąższową płuc lub nadciśnieniem płucnym;
- Pacjenci po wycięciu płata płuca, zmniejszeniu objętości płuc lub przeszczepieniu płuc;
- Pacjenci z wywiadem astmy, na którą wskazuje między innymi (ale nie wyłącznie) liczba eozynofiliów we krwi $>600/\text{mm}^3$ (w trakcie wizyty 2) lub początek objawów przed 40 rż.;
- Pacjenci bez rozpoznania astmy ale z liczbą eozynofiliów we krwi $>600/\text{mm}^3$ w trakcie wizyty 2;
- Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, stosujący lek z grupy antagonistów receptora H1 lub donosowe kortykosteroidy w sposób przerywany (leczenie dawką stabilną było dozwolone);
- Pacjenci z wypryskiem atopowym, znanym wysokim poziomem immunoglobulin E (IgE) lub dodatnim wynikiem punktowego testu skórniego w ciągu ostatnich 5 lat;
- Pacjenci ze znanym wywiadem i rozpoznaniem niedoboru α -1 antytrypsyny;
- Pacjenci uczestniczący w aktywnej fazie programu nadzorowanej rehabilitacji oddechowej.

* - 10 paczko-lat zdefiniowano jako wypalanie 20 papierosów na dzień w ciągu 10 lat lub 10 papierosów na dzień w ciągu 20 lat, itp.; ** - tj. 1 godz. po sekwencyjnej inhalacji 84 μg bromku ipratropium (lub dawki równoważnej) i 400 μg salbutamolu

Randomizacją w badaniu *ILLUMINATE* objęto 523 pacjentów spełniających powyższe kryteria (259 do grupy IND/GLY i 264 do grupy SAL/FLU), a populacja pacjentów, który przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku obejmowała charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *ILLUMINATE* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ILLUMINATE)

Parametr		ILLUMINATE (II A)	
		IND/GLY	SAL/FLU
Liczebność populacji, N		258	264
Wiek w latach, średnia (SD)		63,2 (8,2)	63,4 (7,7)
Płeć męska, n (%)		181 (70,2)	189 (71,6)
Rasa, n (%)	Biała	231 (89,5)	231 (89,5)
	Azjatycka	27 (10,5)	29 (11,0)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	258 (100)	263 (99,6)
	1	0 (0,0)	1 (0,4)
Masa ciała – BMI, średnia [kg/m ²] (SD)		26,8 (5,1)	27,3 (5,4)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		6,4 (5,2)	7,5 (5,9)
Szacowana liczba paczko-lat* (SD)		40,7 (18,7)	39,6 (16,6)
Palenie tytoniu, n (%)	W przeszłości	135 (52,3)	137 (51,9)
	Obecnie	123 (47,7)	127 (48,1)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2009, n (%)	Umiarkowany	207 (80,2)	212 (80,3)
	Ciężki	51 (19,8)	52 (19,7)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS (%)		85 (32,9)	98 (37,1)
FEV ₁ przed bronchodilatatorze, średnia [L] (SD)		1,5 (0,5)	1,4 (0,4)
FEV ₁ po bronchodilatatorze, średnia [L] (SD)		1,7 (0,5)	1,7 (0,4)
FEV ₁ przed bronchodilatatorze, średni % wartości należnej (SD)		51,1 (11,3)	50,7 (11,6)
FEV ₁ po bronchodilatatorze, średni % wartości należnej (SD)		60,5 (10,5)	60,0 (10,7)
FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze, średnia (SD)		50,3 (9,5)	50,0 (9,6)

* - całkowita liczba lat palenia pomnożona przez liczbę paczek wypalanych dziennie

W grupie SAL/FLU uwzględniono nieznacznie wyższy odsetek pacjentów stosujących wziewne kortykosteroidy, niż w grupie IND/GLY (37,1% vs 32,9%). W pozostałym zakresie porównywane grupy były wyjściowo porównywalne pod względem ocenianych cech demograficznych i klinicznych.

7.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu ILLUMINATE.

Tabela 40.
Charakterystyka interwencji (ILLUMINATE)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
ILLUMINATE (II A)	IND/GLY	indakaterol/glikopironium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie, z jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano*)	26 tyg.
		placebo imitujące interwencję SAL/FLU	Wziewnie, z inhalatora <i>Accuhaler</i> (rano* i wieczorem**)	
	SAL/FLU	50/500 µg 2 razy dziennie	Wziewnie, z jednego inhalatora <i>Accuhaler</i> (rano* i wieczorem**)	
		placebo imitujące interwencję IND/GLY	Wziewnie, z inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano*)	

* - pomiędzy godz. 8:00 a 10:00; ** - 12 godzin po dawce porannej

Uczestnicy badania przerywali dotychczasowe podtrzymujące leczenie POChP lekami długodziałającymi przed rozpoczęciem fazy *run-in* - co najmniej 7 dni wcześniej w przypadku leków z grup LAMA i inddakaterolu (LABA) oraz 48 godz. wcześniej w przypadku innych LABA i kombinacji LABA/wGKS (w jednym lub osobnych inhalatorach). W okresie *run-in* pacjenci mogli stosować wziewnie bromek ipratropium (SAMA, 2 wdechy 4 razy dziennie) i salbutamol (SABA, na żądanie).

Inhalacje salbutamolu mogły być stosowane doraźnie w trakcie trwania badania, ale były wycofywane 6 godzin przed i na czas trwania wizyt kontrolnych.

Ponadto w czasie trwania badania było dozwolone, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, inaktywowanych szczepionek, donosowych kortykosteroidów i antagonistów receptora H₁.

7.4. Skuteczność kliniczna

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

Tabela 41.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*ILLUMINATE*)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
Parametry spirometryczne		
Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)	<p>Natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) obliczano jako objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru. Wyniki pomiaru normalizowano dla 12 godzin (dzielono przez czas).</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-12h} FEV₁ - standaryzowane pole pod krzywą dla FEV₁ w czasie 0 – 12 godzin po dawce [L] (wartość w 26 tyg. - 1-rzędowy punkt końcowy) • <i>Trough</i> FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L] • <i>Peak</i> FEV₁ - wartość szczytowa [L] • FEV₁ 5 minut po dawce [L] • FEV₁ 30 minut po dawce [L] <p>Minimalną różnicę istotną klinicznie dla AUC_{0-12h} FEV₁, <i>peak</i> FEV₁ i <i>trough</i> FEV₁ zdefiniowano jako 100 ml, zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ATS/ERS².</p> <p>Oceny dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 6, 12, 18 i 26 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 i 15 min. przed dawką, 5 i 30 min. oraz 1, 2, 4, 8 i 12 godz. po dawce w dniu pierwszym i w 12 i 26 tygodniu; • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce w 6 i 18 tygodniu; • 12-godzinna spirometria seryjna – w dniu 1 oraz 12 i 26 tygodniu. <p>Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzano za pomocą</p>	<p>MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)</p>

² Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):416-69

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).	
Natężona pojemność życiowa (FVC)	<p>Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-12h} FVC - standaryzowane pole pod krzywą dla FVC w czasie 0 – 12 godzin po dawce [L] (wartość w 26 tyg. - 1-rzędowy punkt końcowy) • Trough FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L] • Peak FVC- wartość szczytowa [L] <p>Oceny dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 6, 12, 18 i 26 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 i 15 min. przed dawką, 5 i 30 min. oraz 1, 2, 4, 8 i 12 godz. po dawce w dniu pierwszym i w 12 i 26 tygodniu; • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce w 6 i 18 tygodniu; • 12-godzinna spirometria seryjna – w dniu 1 oraz 12 i 26 tygodniu. <p>Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzano za pomocą scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).</p>	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
Zmniejszenie objawów choroby		
Jakość życia (SGRQ)	<p>Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> dla pacjentów z POChP (SGRQ) w dniu 1 (poziom wyjściowy) oraz w 12 i 26 tygodniu.</p> <p>Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 komponentach: objawy, aktywność i wpływ. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.</p> <p>W badaniu porównywano średnie wyniki końcowe i odsetki pacjentów, u których wystąpiła różnica istotna klinicznie (≥ 4 punktów) pomiędzy 12 a 26 tygodniem.</p>	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)
Duszność (TDI focal score)	<p>Duszność oceniano za pomocą przeprowadzanego przez badacza badania kwestionariuszowego z zastosowaniem skali <i>Transition Dyspnoea Index</i> (TDI) w dniu 1 (poziom wyjściowy) oraz w 12 i 26 tygodniu.</p> <p>Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczące pogorszenie) do +3 (znaczną poprawę), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej.</p> <p>Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt, co jest zgodne z zaleceniami grupy roboczej ATS/ERS.</p>	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych	<p>Liczba dziennych wziewów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP, była rejestrowana przez pacjentów w elektronicznych dziennikach.</p> <p>W badaniu oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę średniej liczby wziewów leków ratunkowych na dobę w 12 i 36 tygodniu względem wartości wyjściowej; • zmianę średniej liczby wziewów leków ratunkowych na dobę, stosowanych w ciągu dnia, w 12 i 36 tygodniu 	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
	względem wartości wyjściowej.	
Objawy zgłaszane przez pacjenta	<p>Uczestnicy badania prowadzili elektroniczne dzienniczki, w których codziennie oceniali nasilenie objawów choroby, rano i wieczorem. W dzienniczkach rejestrowano poranne i wieczorne objawy kliniczne, w tym kaszel, świszczący oddech, zadyszkę, objętość i charakter plwociny, budzenie się w nocy i stosowanie leków ratunkowych.</p> <p>Oceny objawów pacjent dokonywał w skali od 0 do 3, gdzie wyższa liczba punktów stanowi gorszy wynik. Ocena 0 – w zależności od pytania – oznacza „brak”, „brak objawu” lub „nie”; 1 – łagodne lub mało; 2 – umiarkowane; 3 – silne.</p> <p>Ocenę prowadzono przez 12 i 26 tygodni.</p> <p>Analizie poddano parametry: zmniejszenie nasilenia objawów, odsetek dni bez objawów w ciągu dnia oraz nasilenie duszności (dobowe, w ciągu dnia i w ciągu nocy).</p>	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)

† - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej

* - różnica względem grupy kontrolnej obliczona metodą *linear mixed model* (LSM – *least squares mean*)

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

7.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), wyrażone jako różnice w parametrach AUC_{0-12h} FEV₁, szczytowych wartości FEV₁, *trough* FEV₁ oraz FEV₁ 5 i 30 min. po dawce, po 12 i 26 tygodniach leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić, iż w publikacji nie przedstawiono danych dotyczących liczby pacjentów, na których przedstawiono obliczenia dla omawianego punktu końcowego (N). Dane z bazy *Novartis CTRD* [3] czy z rejestru *ClinicalTrials.gov* [4] nie są wystarczające oraz wykazują pewne rozbieżności. W związku z powyższym, w ocenie omawianego punktu końcowego przyjęto za N - liczbę analizowanych pacjentów uwzględnioną w ocenie skuteczności odpowiednio po 12 tyg. lub 26 tyg. (zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 37).

Tabela 42.

Różnice średnich końcowych wartości AUC_{0-12h} FEV₁, szczytowych wartości FEV₁, *trough* FEV₁ oraz FEV₁ 5 i 30 min. po dawce, po 12 i 26 tyg. leczenia (ILLUMINATE)

Badanie	Parametr	I	N**	Różnica średnich końcowych [L] (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	AUC_{0-12h} FEV₁ po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,123 (0,090; 0,155) [^] , p < 0,0001 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	235		
	AUC_{0-12h} FEV₁ po 26 tyg.*	IND/GLY	212	0,138 (0,100; 0,176) [^] , p < 0,0001 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	216		
	Szczytowa wartość FEV₁ po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,145 (0,112; 0,179) [^] , p < 0,0001 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	235		
	Szczytowa wartość FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,155 (0,115; 0,194) [^] , p < 0,0001 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	216		
Trough FEV₁	IND/GLY	230	0,092 (0,059; 0,125) [^] ,	średnia#	

Badanie	Parametr	I	N**	Różnica średnich końcowych [L] (95% CI), p	GRADE
	po 12 tyg.	SAL/FLU	235	p < 0,0001^^	
	Trough FEV ₁ po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,103 (0,065; 0,141)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		
	FEV _{1-5 min} po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,129 (0,095; 0,163)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	235		
	FEV _{1-5 min} po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,150 (0,110; 0,191)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		
	FEV _{1-30 min} po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,157 (0,122; 0,193)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	235		
	FEV _{1-30 min} po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,161 (0,121; 0,201)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		

#Analiza ITT nie zachowana

* Pierwszorzędowy punkt końcowy badania *ILLUMINATE*

^ Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^^ Wynik istotny statystycznie

**Liczba analizowanych pacjentów uwzględniona w ocenie skuteczności po 12 tyg. lub 26 tyg.

Średnia wartość AUC_{0-12h} FEV₁ po 26 tygodniach leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ILLUMINATE*) była istotnie wyższa w grupie IND/GLY niż w grupie SAL/FLU. Odnotowana różnica wielkości 0,138 litra (98% CI: 0,100; 0,176) była również istotna klinicznie (≥100 ml, zgodnie z zaleceniami ATS/ERS). Ponadto wykonana przez autorów badania analiza w podgrupach, wyodrębnionych ze względu na wiek (≥65 i <65 r.), płeć, status palenia papierosów, ciężkość POChP i wyjściowe stosowanie wGKS wykazała, że w każdej z tak zdefiniowanych grup uzyskiwane są podobne wyniki.

Podobnie, w zakresie pozostałych parametrów, dla których wyznaczono kryterium skuteczności klinicznej (≥100 ml), tj. AUC_{0-12h} FEV₁ po 12 tyg., szczytowa wartość FEV₁ po 12 i 26 tyg. oraz *trough* FEV₁ po 12 i 26 tyg., wszystkie różnice były istotne statystycznie i klinicznie.

Różnice w zakresie parametrów, dla których nie wyznaczono kryterium istotności klinicznej, tj. FEV₁ 5 i 30 min. po dawce, po 12 i 26 tyg. były istotne statystycznie.

Istotnie statystycznie wyższe wartości FEV₁ po leczeniu IND/GLY w porównaniu z SAL/FLU wykazano również metodą spirometrii seryjnej, we wszystkich punktach czasowych w godzinach 0-12 po 12 i 26 tyg. leczenia (p<0,0001) dla wszystkich punktów czasowych; wyniki pokazane na wykresach).

Powyższe wyniki oznaczają, że u pacjentów z umiarkowaną i ciężką POChP 12-tygodniowe leczenie IND/GLY pozwala na uzyskanie lepszych wyników w zakresie funkcji płuc, mierzonej wartością FEV₁, niż zastosowanie SAL/FLU, a w 26 tygodniu przewaga IND/GLY jest nadal obecna.

7.4.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażone jako różnice w parametrach AUC_{0-12h} FVC, szczytowych wartości FVC i *trough* FVC po 12 i 26 tygodniach leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy podkreślić, iż w publikacji nie przedstawiono danych dotyczących liczby pacjentów, na których przedstawiono obliczenia dla omawianego punktu końcowego (N). Dane z bazy *Novartis CTRD* [3] czy z rejestru *ClinicalTrials.gov* [4] nie są wystarczające oraz wykazują pewne rozbieżności. W związku z powyższym, w ocenie omawianego punktu końcowego przyjęto za N - liczbę analizowanych pacjentów uwzględnioną w ocenie skuteczności odpowiednio po 12 tyg. lub 26 tyg. (zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 37).

Tabela 43.
Różnice średnich końcowych wartości AUC_{0-12h} FVC, szczytowych wartości FVC, *trough* FVC po 12 i 26 tyg. leczenia (*ILLUMINATE*)

Badanie	Parametr	I	N**	Różnica średnich końcowych [L] (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	AUC_{0-12h} FVC po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,196 (0,132; 0,261)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	235		
	AUC_{0-12h} FVC po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,201 (0,131; 0,271)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		
	Szczytowa wartość FVC po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,210 (0,141; 0,280)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	235		
	Szczytowa wartość FVC po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,217 (0,142; 0,292)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		
	Trough FVC po 12 tyg.	IND/GLY	230	0,199 (0,137; 0,260)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	235		
	Trough FVC po 26 tyg.	IND/GLY	212	0,196 (0,131; 0,261)^, p < 0,0001^^	średnia#
		SAL/FLU	216		

^Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^^ Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

**Liczba analizowanych pacjentów uwzględniona w ocenie skuteczności po 12 tyg. lub 26 tyg.

Zrówno po 12, jak i po 26 tygodniach leczenia pacjenci leczeni IND/GLY uzyskiwali istotnie statystycznie wyższe wartości AUC_{0-12h} FVC, szczytowych wartości FVC i *trough* FVC po 12 i 26 tygodniach leczenia niż chorzy leczeni SAL/FLU.

7.4.3. Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI focal score)

Wyniki oceny w skali TDI (*focal scores*), mierzącej kierunek (poprawa/pogorszenie) i wielkość zmiany duszności odczuwanej przez pacjenta, przedstawiono w tabelach poniżej – ocenę przeprowadzono po 12 i 26 tygodniach leczenia. Porównano średnie wyniki w skali TDI (Tabela 44) oraz odsetki pacjentów, u których nastąpiła poprawa istotna klinicznie, tj. ≥ 1 punktu (Tabela 45).

Tabela 44.
Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI focal score) po 12 i 26 tygodniu leczenia

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia* (SE)	Różnica średnich końcowych [pkt] (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	12 tygodni	IND/GLY	224	2,03 (0,39)	0,58 (0,07; 1,08)^, p=0,025^^	średnia#
		SAL/FLU	236	1,45 (0,37)		

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia* (SE)	Różnica średnich końcowych [pkt] (95% CI), p	GRADE
	26 tygodni	IND/GLY	212	2,36 (0,39)	0,76 (0,26; 1,26)^, p=0,0031^^	średnia#
		SAL/FLU	213	1,60 (0,38)		

* LSM

^Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^^ Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

Zastosowanie IND/GLY przez 12 i 26 tygodni związane było ze statystycznie istotnie większą poprawą objawową w zakresie odczuwanej przez pacjenta duszności, niż w przypadku stosowania SAL/FLU.

Tabela 45.

Liczy, odsetki oraz ilorazy szans uzyskania klinicznie istotnej poprawy (≥ 1 pkt) nasilenia duszności (TDI focal score) po 26 tygodniu leczenia

Badanie	I	N	n	OR (95% CI), p	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	IND/GLY	212	143 (67,5)	1,56 (1,01; 2,42)^, p=0,046^^	1,19 (1,02; 1,38)	10 (6; 71)	średnia#
	SAL/FLU	213	121 (56,8)				

^Obliczono przez autorów badania

^^ Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

Ponadto, jak pokazano w powyższej tabeli, u pacjentów leczonych IND/GLY szansa uzyskania poprawy istotnej klinicznie (≥ 1 pkt w skali TDI) po 26 tygodniach leczenia była istotnie wyższa, niż u leczonych SAL/FLU.

Obliczony przez autorów badania iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy nasilenia duszności TDI po 26 tyg. leczenia wynosi 1,56 (95% CI: 1,01; 2,42). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IND/GLY jest 1,56 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,046$).

Autorzy analizy obliczyli również parametry dodatkowe EBM (RB, NNT) zalecane w wytycznych AOTM. Obliczona korzyść względna wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,19 (95% CI: 1,02; 1,38) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IND/GLY. A zatem prawdopodobieństwo wystąpienia istotnej poprawy nasilenia duszności TDI po 26 tyg. leczenia w grupie ocenianej interwencji jest 1,19 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. NNT jest równe 10 (95% CI: 6; 71) co oznacza, iż należy leczyć 10 pacjentów z POChP indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium zamiast salmeterolem podawanym w jednym inhalatorze z flutikazonem przez 26 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek klinicznie istotnej poprawy nasilenia duszności wg TDI.

7.4.4. Poprawa jakości życia (SGRQ)

Wyniki oceny w skali SGRQ, mierzącej jakość życia pacjenta z POChP, przedstawiono w tabelach poniżej – ocenę przeprowadzono po 12 i 26 tygodniach leczenia. Porównano średnie wyniki w skali

SGRQ (Tabela 44) oraz odsetki pacjentów, u których nastąpiła poprawa istotna klinicznie, tj. wzrost ≥ 4 punktów (Tabela 45). Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono, obliczone na podstawie dostępnych danych, wielkości średniej zmiany wyniku SGRQ w obu okresach obserwacji względem wartości wyjściowej.

Tabela 46.
Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia jakości życia (SGRQ) po 12 i 26 tygodniu leczenia (ILLUMINATE)

Badanie	Parametr /okres leczenia	I	N	Średnia* (SE)	Różnica średnich [pkt] (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	Wartość wyjściowa	IND/GLY	211	42,01 (b.d.)	-0,71 (b.d.); b.d.	średnia#
		SAL/FLU	216	42,72 (b.d.)		
	Wartość końcowa po 12 tyg.	IND/GLY	211†	36,74 (1,17)	0,71 (- 0,99; 2,41) [^] p = 0,41	średnia#
		SAL/FLU	216†	36,03 (1,13)		
	Wartość końcowa po 26 tyg.	IND/GLY	211	35,45 (1,45)	- 1,24 (- 3,33; 0,85) [^] p = 0,25	średnia#
		SAL/FLU	216	36,68 (1,39)		
	Zmiana po 12 tyg.**	IND/GLY	211	-5,27 (b.d.)	1,42 (b.d.); b.d.	średnia#
		SAL/FLU	216	-6,69 (b.d.)		
	Zmiana po 26 tyg.**	IND/GLY	211	-6,56 (b.d.)	-0,52 (b.d.); b.d.	średnia#
		SAL/FLU	216	-6,04 (b.d.)		

* LSM

** Różnica względem wartości wyjściowej, obliczona na podstawie dostępnych danych

† - przyjęto liczebności podane w publikacji dla wartości *baseline* i po 26 tyg.; brak danych dla 12 tyg.

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

#Analiza ITT nie zachowana

W obu leczonych grupach odnotowano poprawę jakości życia po 12 i 36 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej (tj. spadek liczby punktów w SGRQ), natomiast porównywane wartości końcowe w obu okresach obserwacji nie różniły się istotnie pomiędzy IND/GLY a SAL/FLU.

Tabela 47.
Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt) w jakości życia (SGRQ) pomiędzy 12 a 26 tygodniem leczenia (ILLUMINATE)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	12 tyg.	IND/GLY	211†	106 (50,4)	1,03 (0,09; 11,65), p=0,898	średnia#
		SAL/FLU	216†	108 (50,0)		
ILLUMINATE (II A)	26 tyg.	IND/GLY	211	117 (55,5)	1,32 (0,89; 1,97), p=0,165	średnia#
		SAL/FLU	216	106 (49,1)		

† - przyjęto liczebności podane w publikacji dla wartości *baseline* i po 26 tyg.; brak danych dla 12 tyg.

*Wartości obliczone na podstawie odsetków zawartych w publikacji

#Analiza ITT nie zachowana

Szansa wystąpienia po 12 i 26 tyg. leczenia istotnej klinicznie poprawy jakości życia była większa w grupie IND/GLY niż SAL/FLU, ale odnotowana różnica nie była istotna statystycznie.

7.4.5. Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny zmian częstości stosowania leków ratunkowych – ogółem i stosowanych za dnia, w przeliczeniu na dobową liczbę wziewów.

Tabela 48.
Różnice średnich zmian częstości stosowania leków ratunkowych (ogółem) i leków ratunkowych stosowanych w ciągu dnia, po 12 i 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (ILLUMINATE)

Badanie	Parametr/okres leczenia	I	█	Średnia zmiana* (SE)	Różnica średnich zmian [liczba wziewów/dobę] (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych po 12 tyg.	IND/GLY	█	-2,18 (0,19)	- 0,28 (- 0,59; 0,04)^ p=0,089	średnia#
		SAL/FLU	█	-1,90 (0,18)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych – zmiana po 26 tyg.	IND/GLY	█	-2,32 (0,19)	- 0,39 (- 0,71; - 0,06)^ p=0,019^^	średnia#
		SAL/FLU	█	-1,93 (0,19)		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 12 tyg.	IND/GLY	█	b.d.	- 0,26 (- 0,45; - 0,07)^ p=0,0084^^	średnia#
		SAL/FLU	█	b.d.		
	Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – zmiana po 26 tyg.	IND/GLY	█	b.d.	- 0,32 (- 0,52; - 0,13)^ p=0,0013^^	średnia#
		SAL/FLU	█	b.d.		

* LSM

^Obliczono przez autorów badania

^^Wynik istotny statystycznie

Dobowa częstość stosowania leków ratunkowych (ogółem) została ograniczona w obu grupach, ale bardziej w grupie leczonej IND/GLY; różnica średnich zmian liczby wziewów dziennie była istotna statystycznie na korzyść IND/GLY vs SAL/FLU po 26 tygodniach obserwacji.

Podobnie w odniesieniu do stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia – różnica zmian dobowej liczby wziewów była statystycznie istotna na korzyść IND/GLY po 12 i po 36 tygodniach leczenia.

7.4.6. Objawy zgłaszane przez pacjenta

Wyniki codziennej oceny nasilenia objawów choroby (dzienniczki pacjenta), w okresie 12 i 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, przedstawiono poniżej. W badaniu porównano zmniejszenie nasilenia objawów względem wartości wyjściowej, odsetek dni bez objawów w ciągu dnia oraz zmniejszenie nasilenia duszności (ogółem – w ciągu doby, w ciągu dnia i w ciągu nocy).

Tabela 49.
Wyniki codziennej oceny nasilenia objawów choroby (dzienniczki pacjenta) - zmniejszenie nasilenia objawów ogółem i duszności (ogółem, w ciągu dnia i w ciągu nocy), po 12 i 26 tyg. leczenia (ILLUMINATE)

Badanie	Parametr/okres leczenia	I	N	Średnia* (SE)	Różnica średnich (95% CI), p	GRADE
ILLUMINATE (II A)	Zmniejszenie nasilenia objawów ogółem, po 12 tyg. [pkt]	IND/GLY	████	-1,08 (0,13)	0,09 (-0,15; 0,33) [^] p = 0,450	średnia#
		SAL/FLU	████	-1,17 (0,13)		
	Zmniejszenie nasilenia objawów ogółem, po 26 tyg. [pkt]	IND/GLY	████	-1,28 (0,14)	-0,05 (-0,29; 0,20) [^] p = 0,715	średnia#
		SAL/FLU	████	-1,24 (0,14)		
	Zmniejszenie nasilenia duszności (ogółem), po 26 tyg. [pkt]	IND/GLY	b.d.	b.d.	-0,09 (b.d.) [^] p = 0,0008 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	b.d.	b.d.		
	Zmniejszenie nasilenia duszności w ciągu dnia, po 26 tyg. [pkt]	IND/GLY	b.d.	b.d.	-0,07 (b.d.) [^] p = 0,021 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	b.d.	b.d.		
	Zmniejszenie nasilenia duszności w ciągu nocy, po 26 tyg. [pkt]	IND/GLY	b.d.	b.d.	-0,08 (b.d.) [^] p = 0,039 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	b.d.	b.d.		
	Dni bez objawów w ciągu dnia [% dni]	IND/GLY	b.d.	b.d.	2,50 (b.d.) [^] , p = 0,049 ^{^^}	średnia#
		SAL/FLU	b.d.	b.d.		

* LSM; b.d. – brak danych

[^]Obliczono przez autorów badania

^{^^}Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby w 12 i 26-tygodniowym okresie obserwacji odnotowano w obu grupach; różnice pomiędzy grupami IND/GLY i SAL/FLU nie były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku odrębnie ocenionego objawu nasilenia duszności, po 26 tygodniach leczenia interwencja IND/GLY wykazywała statystycznie istotną przewagę nad SAL/FLU w zakresie ograniczenia średniego nasilenia duszności w ciągu doby (ogółem), w ciągu dnia oraz w ciągu nocy. Leczenie IND/GLY przez 26 tygodni zapewniało ponadto istotnie większy odsetek dni bez objawów choroby, w porównaniu z SAL/FLU.

7.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *ILLUMINATE* analizowali bezpieczeństwo interwencji (IND/GLY vs SAL/FLU) po 26-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony
- Przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia);
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem
- Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane pogrupowane według MedDRA *System Organ Class* (SOC) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;

Zaostrzenie POChP zdefiniowano jako pogorszenie w zakresie 2 lub więcej głównych objawów (nasilenie duszności, zmiana charakteru i objętości odkształconej płwociny) przez co najmniej 2 kolejne dni lub pogorszenie jednego objawu głównego i jednego innego objawu (ból gardła, przeziębienie, gorączka przy braku innej przyczyny, nasilenie kaszlu lub świszczącego oddechu) przez co najmniej 2 kolejne dni. Zaostrzenie oceniano jako umiarkowane, jeżeli konieczne było leczenie za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków, bez potrzeby hospitalizacji oraz jako ciężkie, jeżeli konieczna była również hospitalizacja.

Bezpieczeństwo oceniano w *safety population*, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (IND/GLY: 258 vs SAL/FLU: 264).

W badaniu *ILLUMINATE* poddano ocenie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs – *treatment-emergent adverse events* [REDACTED]

[REDACTED] czy rekordu bazy *ClinicalTrials.gov* [4] nie odnaleźli wyników dotyczących: parametrów życiowych i laboratoryjnych (EKG, tętno, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, morfologia krwi, chemia kliniczna, ocena moczu).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

7.5.1. Zgony

W badaniu *ILLUMINATE* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety*, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tj. IND/GLY - 258 vs SAL/FLU - 264). Szczegółowe dane dotyczące punktu

końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu po 26-tyg. leczenia oraz 30-dniowym okresie obserwacji (*ILLUMINATE*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	IND/GLY	258	0 (0)	0,14 (0,003; 6,98)#	-	wysoka
	SAL/FLU	264	1 (0,4)			

Obliczono metodą Peto

Jedynie w grupie kontrolnej (SAL/FLU) wystąpił 1 nagły przypadek zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych.

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia oraz co najmniej 30-dniowego okresu obserwacji wynosi 0,14 (95% CI: 0,003; 6,98). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

7.5.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej *ILLUMINATE* analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

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

Tabela 51.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs SAL/FLU (*ILLUMINATE*)

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	Ogółem	IND/GLY	259	44 (17%)	0,94 (0,59; 1,52)	-	wysoka
		SAL/FLU	264	47 (18%)			
	Z powodu AEs	IND/GLY	259	22 (8%)	0,85 (0,45; 1,61)	-	wysoka
		SAL/FLU	264	26 (10%)			
	Niezadawalający wyniki leczenia	IND/GLY	259	0 (0%)	0,14 (0,003; 6,98)#	-	wysoka
		SAL/FLU	264	1 (0,4%)			

Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (17%) w porównaniu do SAL/FLU

(17,8). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,94 (95% CI: 0,59; 1,52). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych SAL/FLU (9,8%) odnotowano również nieznacznie wyższą w porównaniu z IND/GLY (8,5%) częstość wystąpienia przerwania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej i wynosi 0,85 (95% CI: 0,45; 1,61).

Jedynie u 1 pacjenta z grupy kontrolnej (SAL/FLU) odnotowano przerwanie badania z powodu niezadawalającego wyniku leczenia. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,14 (95% CI: 0,003; 6,98) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.5.3. Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *ILLUMINATE* analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety*, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tj. IND/GLY - 258 vs SAL/FLU - 264).

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

Tabela 52.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); IND/GLY vs SAL/FLU (*ILLUMINATE*)

Badanie	Przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	AEs ogółem	IND/GLY	258	22 (8,5)	0,81 (0,43; 1,53)	-	wysoka
		SAL/FLU	264	27 (10,2)			
	Z powodu SAEs	IND/GLY	258	5 (1,9)	0,56 (0,14; 1,89)	-	wysoka
		SAL/FLU	264	9 (3,4)			
	Z powodu innych niż SAEs[^]	IND/GLY	258	17 (6,6)	0,96 (0,45; 2,03)	-	wysoka
		SAL/FLU	264	18 (6,8)			

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs SAL/FLU) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania przez pacjentów leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: ogółem, z powodu SAEs oraz z powodu innych niż SAEs.

W badaniu *ILLUMINATE* przedstawiono również wyszczególnienie zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według *System Organ Class* (włączając zaostżenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 53.
Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według System Organ Class (włączając zaostrzenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia; IND/GLY vs SAL/FLU (ILLUMINATE)

Zdarzenie niepożądane wg SOC [±]	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia serca:	2 (0,8)	2 (0,8)	1,02 (0,07; 14,22)	-	wysoka
Zawał serca	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Dusznicza bolesna	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Migotanie przedsionków	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Zwężenie tętnicy wieńcowej	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Ostre zespoły wieńcowe	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	8 (3,1)	7 (2,7)	1,17 (0,37; 3,87)	-	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	3 (1,2)	1 (0,4)	3,09 (0,25; 163,04)	-	wysoka
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych	3 (1,2)	1 (0,4)	3,09 (0,25; 163,04)	-	wysoka
Infekcje dolnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Infekcje dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Zapalenie płuc	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,68 (0,06; 5,99)	-	wysoka
Rak przełyku	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Rak odbytnicy	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Rak okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Gruzołakorak płuc	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Drobnokomórkowy rak płuc	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Zdarzenie niepożądane wg SOC [±]	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
nieokreślonego stadium					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Zespół objawów przerostu gruczołu krokowego	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19 (7,4)	20 (7,6)	0,97 (0,48; 1,97)	-	wysoka
POChP#	16 (6,2)	20 (7,6)	0,81 (0,38; 1,68)	-	wysoka
Duszność	3 (1,2)	0 (0,0)	7,62 (0,79; 73,61) [^]	-	wysoka
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Ból gardła	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Wysięk opłucnowy	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Zaburzenia układu naczyniowego	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Tętniak tętnic obwodowych	1 (0,4)	1 (0,4)	1,02 (0,06; 16,41) [^]	-	wysoka

[±]Pacjent, u którego wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane w obrębie danego AEs był liczony tylko raz. Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie kilku kategorii systemu SOC był uwzględniony w obrębie każdego z nich;

[^]Obliczone metodą Peto

^{^^}Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

#Włączając zaostrzenia POChP

Z danych powyżej możemy wnioskować, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w sznacie wystąpienia poszczególnych ww. zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według *System Organ Class* (włączając zaostrzenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia. Najczęstszym powodem przerwania leczenia było nasilenie objawów POChP (IND/GLY: 6,2% vs SAL/FLU: 7,6%).

7.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem IND/GLY vs SAL/FLU (*ILLUMINATE*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	IND/GLY	258	13 (5,0)	0,94 (0,40; 2,21)	-	wysoka
	SAL/FLU	264	14 (5,3)			

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną oraz stosunkową niską częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (5% vs 5,3%).

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,94 (95% CI: 0,40; 2,21). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Dodatkowo, w badaniu przedstawiono dane dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według *System Organ Class* (włączając zaostrzenia POChP) występujących w 26-tyg. okresie leczenia. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 55.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs SAL/FLU (ILLUMINATE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) [±]	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia serca:	2 (0,8)	1 (0,4)	2,05 (0,11; 121,67)	-	wysoka
Zawał serca	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Dusznicza bolesna	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Migotanie przedsionków	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Zwężenie tętnicy wieńcowej	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Ostre zespoły wieńcowe	0 (0,0)	1 (0,4) [¥]	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (0,8)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 121,73) [^]	-	wysoka
Niestrawność	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Dysfagia	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	0 (0,0)	5 (1,9)	0,09 (0,0; 1,11) ^{^^}	-	wysoka
Ropień kończyn	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Zapalenie płuc	0 (0,0)	2 (0,8)	0,14 (0,009; 2,21) [^]	-	wysoka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Stłuczenia	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) [±]	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Cukrzyca	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Miopatia	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,68 (0,12; 3,97)^	-	wysoka
Rak przełyku	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Rak odbytnicy	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Rak okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Gruzołakorak płuc	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Drobnokomórkowy rak płuc nieokreślonego stadium	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Zaburzenia układu nerwowego	1 (0,4)	2 (0,8)	0,52 (0,05; 5,06)^	-	wysoka
Zwężenie tętnicy szyjnej	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Niedrożność tętnicy szyjnej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Udar niedokrwienny	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 (0,4)	1 (0,4)	1,02 (0,06; 16,41)^	-	wysoka
Łagodny przerost gruczołu krokowego	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Najądrza	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 (1,2)	4 (1,5)	0,76 (0,11; 4,57)	-	wysoka
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
POChP	1 (0,4)	3 (1,1)	0,34 (0,006; 4,26)	-	wysoka
Duszność	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25)^	-	wysoka
Wysięk opłucnowy	1 (0,4)	1 (0,4)	1,02 (0,06; 16,41)^	-	wysoka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka
Owrzodzenie skóry	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) [±]	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu naczyniowego	1 (0,4)	2 (0,8)	0,52 (0,05; 5,06) [^]	-	wysoka
Zakrzepica żylna kończyn	1 (0,4)	0 (0,0)	7,56 (0,15; 381,25) [^]	-	wysoka
Tętniak tętnic obwodowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka
Niewydolność żylna	0 (0,0)	1 (0,4)	0,14 (0,003; 6,98) [^]	-	wysoka

[±]Pacjent, u którego wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane w obrębie danego AEs był liczony tylko raz. Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie kilku kategorii systemu SOC był uwzględniony w obrębie każdego z nich;

‡Pacjent zmarł

[^]Obliczone metodą Peto

^{^^}Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

[#]Włączając zaostrzenia POChP

Jak wynika z wyżej przedstawionych danych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zarówno wśród pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (IND/GLY) jak i interwencję alternatywną (SAL/FLU) jest niska (<2%).

W przypadku wszystkich ocenianych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) ciężkich zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są nieistotne statystycznie. A zatem można stwierdzić, że dla 26-tyg. okresu leczenia porównywane interwencje charakteryzują zbliżony profil bezpieczeństwa.

7.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem

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

Tabela 56.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem ; IND/GLY vs SAL/FLU (ILLUMINATE)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
ILLUMINATE (II A)	IND/GLY	258	143 (55,4)	0,82 (0,57; 1,18)	-	wysoka
	SAL/FLU	264	159 (60,2)			

[#]Analiza ITT nie zachowana

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów leczonych IND/GLY była nieznacznie niższa (55,4%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących SAL/FLU (60,2%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,82 (95% CI: 0,57; 1,18) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.5.1. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA

W badaniu *ILLUMINATE* analizowano również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie 26-tyg. leczenia, pogrupowanych według MedDRA *System Organ Class* (SOC). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia AEs wg MedDRA SOC u ≥1% pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (SAL/FLU) przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted Title]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^Obliczono metodą Peto

Po 26-tygodniowym okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze, występujące rzadziej w grupie kontrolnej (25,8%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (27,1%). Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w ChPL dla preparatu Ultibro®.

Natomiast istotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji (22,1%) w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano wystąpienie zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Obliczony dla tego układu iloraz szans wynosi 0,63 (95% CI: 0,42; 0,95) i jest istotny statystycznie na korzyść IND/GLY.

W przypadku pozostałych ocenianych przez autorów badania *ILLUMINATE* zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

7.5.2. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów

Autorzy badania *SHINE* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Wyniki zostały przedstawione dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (SAL/FLU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów); IND/GLY vs SAL/FLU (*ILLUMINATE*)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Nasilenie objawów POChP**	44 (17,1)	62 (23,5)	0,67 (0,42; 1,05)	-	wysoka
Łagodne nasilenie objawów POCh	26 (10,1)	41 (15,5)	0,61 (0,35; 1,06)	-	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	37 (14,3)	29 (11,0)	1,36 (0,78; 2,37)	-	wysoka
Ból głowy	9 (3,5)	10 (3,8)	0,92 (0,32; 2,56)	-	wysoka
Ból pleców	7 (2,7)	3 (1,1)	2,43 (0,55; 14,68)	-	wysoka
Bakteryjne infekcje górnych dróg układu oddechowego	7 (2,7)	2 (0,8)	3,65 (0,69; 36,29)	-	wysoka
Nadciśnienie	6 (2,3)	4 (1,5)	1,55 (0,36; 7,54)	-	wysoka
Kaszel	5 (1,9)	5 (1,9)	1,02 (0,23; 4,51)	-	wysoka
Duszności	5 (1,9)	4 (1,5)	1,28 (0,27; 6,55)	-	wysoka
Ból gardła	5 (1,9)	4 (1,5)	1,28 (0,27; 6,55)	-	wysoka
Zapalenie przyzębia	4 (1,6)	1 (0,4)	4,14 (0,41; 204,73)	-	wysoka
Skurcze mięśni	1 (0,4)	10 (3,8)	0,1 (0,002; 0,71)	30 (16; 86)	wysoka
Dysfonia	0 (0,0)	5 (1,9)	0,09 (0,0; 1,11)^^^	-	wysoka

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 258]	SAL/FLU [N = 264]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zapalenie płuc	0 (0,0)	4 (1,5)	0,11 (0,0; 1,54) ^{^^}	-	wysoka
Zapalenie zatok	0 (0,0)	6 (2,3)	0,08 (0; 0,86) ^{^^}	44 (21; 128)	wysoka

**Włączając zaostrzenia POChP

[^]Obliczone metodą Peto

^{^^}Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP (włączając zaostrzenia choroby) występujące nieznacznie rzadziej w grupie ocenianej interwencji (55,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej SAL/FLU (60,2%). Autorzy publikacji podkreślają jednak, że nasilnie objawów POChP występowało najczęściej w stopniu łagodnym (10,1% vs 15,5%).

Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano nieznacznie wyższą niż w grupie kontrolnej stosującej SAL/FLU częstość wystąpienia bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu pleców. Należy jednak zauważyć, iż nasilenie obu zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Zastosowanie SAL/FLU wiązało się z zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc (0 przypadków w grupie IND/GLY vs 4 przypadki w grupie SAL/FLU). W grupie kontrolnej istotnie częściej wystąpiły również skurcze mięśni oraz zapalenie zatok. Obliczone ilorazy szans dla obu ww. zdarzeń niepożądanych są istotne statystycznie i wynoszą odpowiednio 0,1 (95% CI: 0,002; 0,71) dla skurczy mięśni oraz 0,08 (95% CI: 0,0; 0,86) dla zapalenia zatok. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony parametr NNT dla skurczy mięśni wynosi 30 (95% CI: 16; 86). A zatem należy leczyć dodatkowo 30 pacjentów indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z glikopironium zamiast salmaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z flutikazonem przez okres 26 tyg., aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku skurczy mięśni. W przypadku zapalenia zatok parametr NNT wynosi 44 (95% CI: 21; 128). A zatem należy leczyć dodatkowo 44 pacjentów IND/GLY zamiast SAL/FLU przez okres 26 tyg., aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zapalenia zatok.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS TIO U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono dwa pierwotne badanie z randomizacją, porównujące leczenie produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w jednym inhalatorze (IND/GLY) z leczeniem z zastosowaniem tiotropium (TIO): *SHINE* [8-10] i *ARISE* [11-13].

Wyniki badania *SHINE*, przeprowadzonego w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji IND/GLY, zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w 2013 roku (*Bateman 2013*) [8], a [REDACTED] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [10]. [REDACTED]

W obu badaniach porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg raz dziennie z interwencją polegającą na inhalacji tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie.

Badania *SHINE* i *ARISE* są badaniami wielośrodkowymi (przy czym badanie *ARISE* obejmowało ośrodki z wielu krajów i kontynentów, [REDACTED] [REDACTED] W badaniu *SHINE* zastosowano podwójne zaślepienie z podwójną imitacją w 4 na 5 ramion badania (w tym IND/GLY), ale nie w ramieniu TIO (ramię otwarte – *open label*), [REDACTED] [REDACTED] W obu badaniach przeprowadzono randomizację w warstwach, pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu i stosowania wGKS.

W badaniu *SHINE* pacjentów leczono i obserwowano (faza porównawcza) przez 26 tygodni, [REDACTED] W obu badaniach randomizację poprzedzono fazami przedskryningową oraz fazą *run-in* (14 dni w badaniu *SHINE* i [REDACTED] [REDACTED] Wyniki przedstawiono również dla wcześniejszych punktów czasowych – w niniejszej analizie uwzględniano, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia, wyniki z co najmniej 12 tygodnia obserwacji.

W badaniu *SHINE* dla porównania IND/GLY vs TIO testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności IND/GLY do TIO (*non-inferiority*), [REDACTED] [REDACTED]

Zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence*³ można stwierdzić, że badanie

³ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000.

SHINE umożliwi wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze IND/GLY nad TIO, [REDACTED]

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań SHINE (dane dotyczące porównania IND/GLY vs TIO) i ARISE.

Tabela 59.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Badanie		SHINE (II A)	[REDACTED]
Ocena w skali Jadad		3/5* dla porównania IND/GLY vs TIO; (5/5* dla porównań: IND/GLY vs GLY, IND/GLY vs IND, IND/GLY vs PL)	[REDACTED]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (301 ośrodków w 27 krajach): Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja (Filipiny, Japonia, Indie), Australia, Chiny, Tajwan i RPA.	[REDACTED]
Metodyka	Typ badania	Podwójnie zaślepienie (z wyjątkiem ramienia TIO – <i>open label</i>), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (<i>podtyp II A</i>), w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji IND/GLY.	[REDACTED]
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs IND vs GLY vs TIO vs PL w stosunku 2:2:2:2:1. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu palenia tytoniu i stosowania wGKS. W procedurze randomizacji wykorzystano system IRS (<i>Interactive Response Technology</i>), zapewniający utajenie randomizacji.	[REDACTED]
	Zaślepienie	Ramię IND/GLY, jak również monokomponenty IND, GLY: <i>double-blind</i> - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**. Lek był przyjmowany z inhalatora <i>Breezhaler</i> . Ramię TIO: nie zastosowano zaślepienia (<i>open-label</i>). Lek był przyjmowany	[REDACTED]

Badanie	SHINE (II A)	[REDACTED]
Hipoteza badawcza	<p>z inhalatora <i>Handihaler</i>.</p> <p>Z uwagi na brak zaślepienia ramienia TIO wyniki porównania IND/GLY vs TIO w ocenie wiarygodności badania traktowano jako wyniki porównania niezaślepionego.</p>	[REDACTED]
	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY, IND lub GLY nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (<i>trough</i> FEV₁).</p> <p>W odniesieniu do porównania IND/GLY vs TIO testowano hipotezę typu <i>non-inferiority</i> (interwencja IND/GLY nie mniej skuteczna niż TIO) dla pierwszorzędownego punktu końcowego (<i>trough</i> FEV₁), z 80% mocą statystyczną. Maksymalną różnicę, przy której IND/GLY jest terapią nie mniej skuteczną od TIO (<i>non-inferiority margin</i>) przyjęto na poziomie 40 ml (1/3 minimalnej różnicy istotnej klinicznie).</p> <p>Wielkość próby była wystarczająca również do statystycznego testowania różnic w zakresie 3 głównych drugorzędowych punktów końcowych: nasilenia duszności (TDI), jakości życia (SGRQ) i stosowania leków ratunkowych.</p>	[REDACTED]
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁): wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”), wartość szczytowa (<i>peak</i>), wartość mierzona w różnych punktach czasowych, pole pod krzywą (AUC), poprawa <i>trough</i> FEV₁ istotna klinicznie ▪ Natężona pojemność życiowa (FVC): mierzona przy niskim stężeniu leku („<i>trough</i>”) ▪ Zmniejszenie stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI <i>focal score</i> ▪ Istotna klinicznie poprawa w zakresie stopnia nasilenia duszności (TDI <i>focal score</i>) ▪ Jakość życia w skali SGRQ ▪ Istotna klinicznie poprawa jakości życia w SGRQ ▪ Stosowanie leczenia doraźnego (<i>rescue medication</i>): zmiana dobowej liczby wziewów leku ratunkowego, dni bez stosowania leków ratunkowych ▪ Dni bez objawów choroby (dzienniczki pacjenta): odsetek dni bez leku ratunkowego, odsetek nocy bez przebudzeń, odsetek dni bez objawów dziennych choroby, odsetek dni niezakłóconej aktywności życiowej ▪ Ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP – czas do wystąpienia i częstość ▪ Zgony ▪ Przerwanie udziału w badaniu ▪ Zdarzenia niepożądane ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane 	[REDACTED]

Badanie	SHINE (II A)	[REDACTED]
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	[REDACTED]
Analiza ITT	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza skuteczności: populacja FAS (<i>Full Analysis Set</i>), obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, zgodnie z przypisaniem do grupy na podstawie randomizacji (bez względu na to, jaki lek pacjent rzeczywiście otrzymał); ▪ Analiza bezpieczeństwa: populacja <i>Safety set</i>, obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał. 	[REDACTED]
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IND/GLY – 38 pacjentów (8%); ▪ TIO – 42 pacjentów (8,7%); ▪ IND – 56 (11,2%); ▪ GLY – 53 (11,2%). 	[REDACTED]
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG	[REDACTED]
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Bateman 2013</i> [8], rekord z bazy Novartis [9], rekord z bazy <i>ClinicalTrials.gov</i> [10] **	[REDACTED]
Identyfikatory badania	NCT01202188, CQVA149A2303	[REDACTED]

* obniżenie punktacji dla porównania IND/GLY vs TIO wynika z braku zaślepienia ramienia TIO;

¥ W przypadku porównań: IND/GLY vs GLY, IND/GLY vs IND, IND/GLY vs PL badanie było zaślepienie i uzyskało maksymalną liczbę punktów;

** jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację *Bateman 2013*, pozostałe źródła – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji; † - Ocena obniżona z powodu braku zaślepienia; ‡ definicja populacji *safety set* dopuszczała uwzględnienie pacjentów niepoddanych randomizacji, którzy otrzymali testowany lek w wyniku pomyłki

[REDACTED]

Tabela 60.
Przeływ pacjentów w badaniach SHINE i ██████████

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	SHINE (II A)		██████████	
	IND/GLY [n (%)]	TIO [n (%)]	██████████	██████████
Pacjenci rozlosowani do grup (randomized)	475 (100)	483 (100)	██████████	██████████
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (analyzed) – FAS i safety set	474 (99,8)*	480 (99,4)*	██████████	██████████
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (completed)	437 (92,0)	441 (91,3)	██████████	██████████
Pacjenci, którzy otrzymali badne leczenie zgodnie z protokołem (PPS – Per-protocol set)	b.d.	b.d.	██████████	██████████
Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (discontinued)	38 (8,0)	42 (8,7)	██████████	██████████

* populacje FAS i safety set obejmowały tę samą grupę pacjentów

Z populacji FAS i safety set, z powodu nieotrzymania ani jednej dawki leku, wyłączono tylko 4 pacjentów w badaniu SHINE i ██████████

██████████ Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (*available case analysis*)⁴ – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).⁵

8.2. Heterogeniczność metodologiczna

Każde z badań włączonych do omawianego porównania otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku zaślepienia. W zakresie jakości randomizacji i podaniu informacji o utracie pacjentów z badania oba badania otrzymały najwyższą liczbę punktów. ██████████

⁴ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org [Dostęp w dniu 9.12.2013]

⁵ *ibidem* oraz The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 09.12.2013]

[REDACTED]

[REDACTED]

W obu badaniach podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku – w ocenie skuteczności analizowanych zgodnie z wynikiem randomizacji (populacja FAS - *full analysis set*), a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywistością przyjmowanym leczeniem (*safety set*). Definicje populacji FAS i *safety set* w obu badaniach były zbieżne.

W odniesieniu do okresu obserwacji, w obu badaniach podano wyniki po 12 tyg. leczenia, a następnie po 26 tygodniach w badaniu *SHINE* oraz po 24, 36 i 52 tygodniach w badaniu *ARISE*.

Badanie *SHINE* obejmowało próbę pacjentów o znacznie większej liczebności, niż *ARISE*, w związku z czym należy się spodziewać że pierwsze z wymienionych badań dostarczy wyników o większej precyzji, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istotną heterogeniczność metodologiczną pomiędzy badaniami *SHINE* i *ARISE* stwierdzono w zakresie statystyk stosowanych w opisie wyników analizowanych jako zmienne ciągłe (np. większość parametrów spirometrycznych, w tym *trough* FEV₁): w badaniu *SHINE* średnie dla grup i średnie różnice międzygrupowe wyznaczano dokonując korekty różnic wyjściowego poziomu niektórych zmiennych, jako tzw. *least square means* (LSM), natomiast w raporcie z badania *ARISE* przedstawiono wyłącznie średnie arytmetyczne dla grup. Oszacowanie LSM polega na podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic ze wszystkich grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Opisane zróżnicowanie może stanowić istotne źródło heterogeniczności wyników analizowanych jako zmienne ciągłe. Wyniki wyrażone jako zmienne dychotomiczne (np. odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa duszności lub jakości życia i parametry bezpieczeństwa) zostały przedstawione w badaniach *SHINE* i *ARISE* w taki sam sposób (jako odsetki).



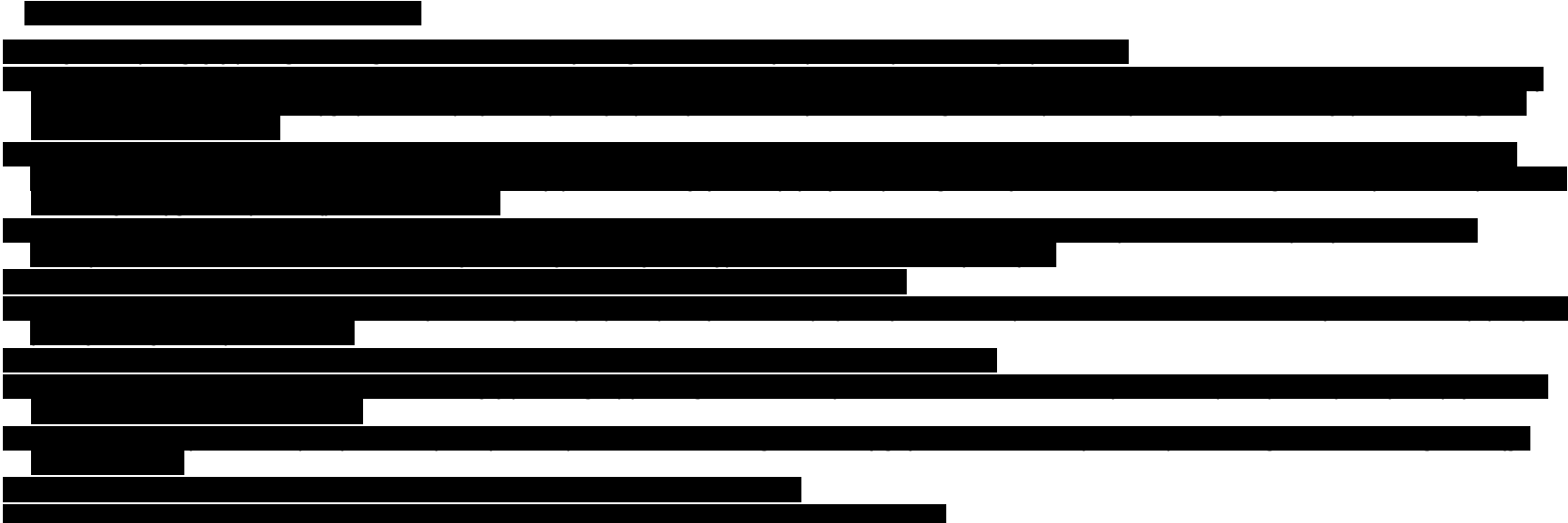
Powyższa analiza wskazuje, że istotnym źródłem heterogeniczności wyników badań *SHINE* i *ARISE* może być zastosowanie niejednorodnych statystyk zastosowanych w opisie wyników ciągłych, niemniej należy przyjąć założenie, że zarówno LSM w badaniu *SHINE*, jak i średnia arytmetyczna w badaniu *ARISE* stanowią najlepsze dostępne estymatory tendencji centralnej w badanych populacjach pacjentów z POChP. Nie odstępiono zatem od wykonania metaanaliz, ale przyjęto, że wszystkie metaanalizy ciągłych punktów końcowych zostaną wykonane konserwatywną metodą efektów losowych (*random effects*). W metaanalizach uśredniono wyniki obu badań w dwóch okresach obserwacji: po 12 tyg. oraz po 24 (*ARISE*) – 26 (*SHINE*) tyg. leczenia.

8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabelach poniżej zestawiono kryteria włączenia (i wykluczenia) pacjentów do badań SHINE i ARISE.

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań SHINE i ARISE

Kryteria	SHINE (II A)	
Kryteria włączenia		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią; ▪ Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym); ▪ Pacjenci z wywiadem nowotworu w obrębie jakiegokolwiek układu narządów (w tym rak płuca), leczeni lub nieleczeni, w trakcie ubiegłych 5 lat, bez względu na obecność lub brak dowodów miejscowej wznowy lub przerzutów, z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego skóry ▪ Pacjenci z wywiadem zespołu wydłużonego odstępu QT lub u których odstęp QTc oznaczony podczas wizyty 2 (dzień 14) metodą Fridericia był wydłużony (>450 ms dla obu płci); ▪ Pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w EKG w okresie skriningu lub w okresie wyjściowym, które w opinii badacza mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania; ▪ Cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2; ▪ Pacjenci, u których w ocenie badacza występują istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych lub istotne klinicznie schorzenia takie jak (ale nie ograniczone do): niestabilna choroba niedokrwienna serca, niewydolność lewokomorowa (NYHA III i IV), zawał serca w wywiadzie, arytmia (z wyłączeniem stabilnego 	

	<p>przewlekłego migotania przedsionków); niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny; jakiegokolwiek stan, który mógłby stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta lub utrudniać przestrzeganie protokołu w zakresie leczenia, oceny lub rejestracji wyników;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania, objawowym rozrostem stercha, niedrożnością szyi pęcherza, umiarkowane do ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub zatrzymaniem moczu (pacjentów z TURP wykluczano z badania; pacjenci o całkowitej resekcji stercha byli brani pod uwagę jako kandydaci do badania, podobnie jak pacjenci bezobjawowi, stabilni dzięki leczeniu farmakologicznemu); ▪ Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości na leczenie następującymi lekami wziewnymi, lekami z tych samych klas lub którymkolwiek z ich składników: leki cholinolityczne, LABA, SABA, aminy sympatykomimetyczne, laktoza lub inne składniki; ▪ Pacjenci, u których nie uzyskano akceptowalnych wyników badań spirometrycznych podczas wizyty drugiej, zgodnie z wytycznymi ATS/ERS akceptowalności i powtarzalności; ▪ Pacjenci nie używający elektronicznych dzienniczków w sposób stabilny; ▪ Pacjenci w opinii badacza niewiarygodni lub niestosujący się do reżymu terapeutycznego; 	 <p>Redacted text.</p>  <p>Redacted text.</p>
	 <p>Large redacted text block.</p>	

Na podstawie powyższego zastawienia można stwierdzić, że kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów do badań SHINE i ARISE były wysoce zbliżone – nieliczne różnice dotyczyły niektórych kryteriów wykluczenia.

Poniżej zestawiono charakterystyki prób pacjentów włączonych do badań SHINE i ARISE.

Tabela 62.
Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Parametr		SHINE (II A)			
		IND/GLY	TIO		
Liczebność populacji†, N		474	480		
Średni wiek w latach (SD)		64,0 (8,9)	63,5 (8,7)		
Płeć męska, n (%)		362 (76,4)	360 (75,0)		
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	321 (67,7)	322 (67,1)		
	Azjatycka	140 (29,5)	135 (28,1)		
	Inna	13 (2,7)	23 (4,8)		
Średnia czasu trwania POChP w latach (SD)		6,0 (5,5)	6,1 (5,5)		
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	282 (59,5)	291 (60,6)		
	Aktualni palacze	192 (40,5)	189 (39,4)		
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	313 (66,0)	296 (61,7)		
	Ciężki	161 (34,0)	184 (38,3)		
	Bardzo ciężki	0 (0)	0 (0)		
Pacjenci stosujący sterydy wziewne w momencie włączenia do badania, n (%)		268 (56,5)	282 (58,8)		
Zaostrzenia POChP w wywiadzie^, n (%)	0	352 (74,3)	363 (75,6)		
	1	94 (19,8)	93 (19,4)		
	≥2	28 (5,9)	24 (5,0)		
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach (SD)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)		
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)		
Średnia wartość należytnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w % (SD)		55,7 (13,2)	55,1 (13,5)		
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze (SD)		20,4 (16,8)	20,6 (17,5)		
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w % (SD)		49,1 (10,1)	49,2 (10,8)		

† Populacje FAS i safety set (w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo)

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

* Jeden pacjent w grupie TIO został sklasyfikowany w charakterystyce wyjściowej jako osoba z bardzo ciężką POChP, ze względu na wynik graniczny FEV₁ po zastosowaniu leku rozkurczowego – 29,6% wartości należytnej; pacjent ten został uprzednio poddany randomizacji na podstawie wyniku zaokrąglonego (30%), wskazującego na ciężką POChP

W badaniu *SHINE* nie stwierdzono znaczących różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami. [REDACTED]

Różnice pomiędzy populacjami badań *SHINE* i *ARISE* omówiono w rozdziale dotyczącym heterogeniczności klinicznej.

8.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *SHINE* i *ARISE*.

Tabela 63.
Charakterystyka interwencji (*SHINE*, *ARISE*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>SHINE (II A)</i>	IND/GLY	110/50 µg /dobę (1 raz dziennie)	Wziewnie, za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	26 tyg.*
	TIO	18 µg /dobę (1 raz dziennie)	Wziewnie, za pomocą inhalatora <i>Handihaler</i> (rano)	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*oraz 30 dni okresu *follow-up* po ostatniej wizycie
 † w materiałach źródłowych pod nazwą „Concept1”
 ‡ pomiędzy godz. 8 a 11 rano

W badaniach *SHINE* i [REDACTED]

Uczestnicy badania *SHINE* przerywali dotychczasowe podtrzymujące leczenie POChP lekami długodziałającymi przed rozpoczęciem fazy *run-in* - co najmniej 7 dni wcześniej w przypadku leków z grup LAMA i indakaterolu (LABA) oraz 48 godz. wcześniej w przypadku innych LABA i kombinacji LABA/wGKS. [REDACTED]

[Redacted text block]

8.3. Heterogeniczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4. Skuteczność kliniczna

W obu badaniach włączonych do porównania zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej w zakresie wszystkich obszarów skuteczności leczenia stabilnej POChP, wyodrębnionych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

[Redacted text block]

⁶ Charakterystyka produktu leczniczego Ultibro Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 09/2013 [materiały dostarczone przez zleceniodawcę analizy]



Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenionych w badaniach *SHINE* i *ARISE*, włączonych do niniejszej analizy, zestawiono w tabeli poniżej.

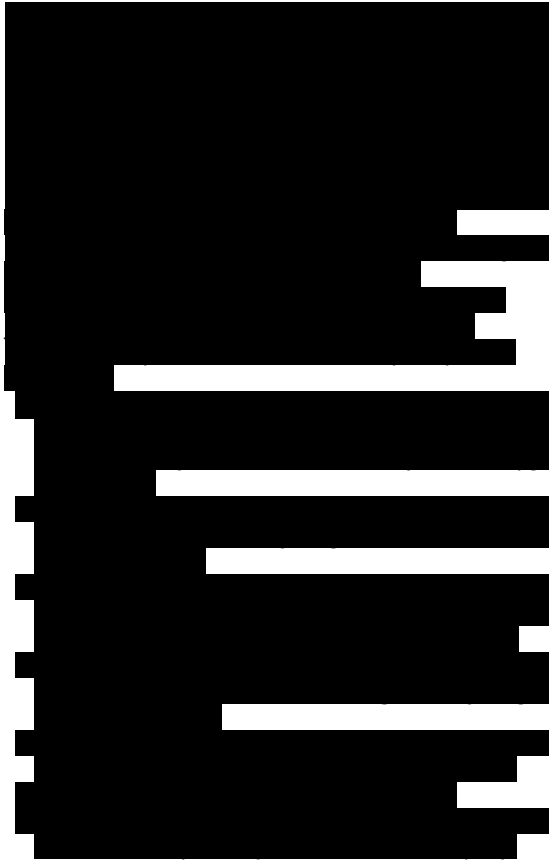
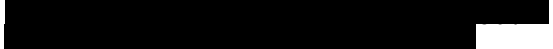
Tabela 64.
Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Punkt końcowy	SHINE (II A)		ARISE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
Parametry spirometryczne				
Natężona objętość wydechowa pierwszo – sekundowa (FEV₁)	<p>Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trough</i> FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniano wartość FEV₁ zmierzoną 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku [L]. Poziom wyjściowy mierzono w pierwszym i drugim dniu badania. • AUC FEV₁ - standaryzowane pole pod krzywą dla FEV₁ w przedziałach czasowych: 0 – 4, 0 – 12, 12 – 24 i 0 – 24 godzin po dawce [L] • <i>Peak</i> FEV₁ - wartość szczytowa [L] • FEV₁ w zdefiniowanych punktach czasowych: 5 min. i 2 godz. po dawce [L] • Poprawa <i>trough</i> FEV₁ >100 i >200 ml (minimalna poprawa istotna klinicznie względem TIO: 40 ml). 	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)		MD (95% CI)
Natężona pojemność życiowa (FVC)	<p>Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydychaną przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trough</i> FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L]. <p>Poziom wyjściowy mierzono w pierwszym i drugim dniu badania.</p>	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)		MD (95% CI)
Kontrola objawów choroby				
Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI focal score)	<p>Zmianę nasilenia duszności oceniano za pomocą przeprowadzanego przez przeszkolonego oceniającego badania kwestionariuszowego z zastosowaniem skali <i>Transition Dyspnoea Index (TDI focal score)</i>.</p> <p>Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczące pogorszenie)</p>	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)	-	-

Punkt końcowy	SHINE (II A)		ARISE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
	do +3 (znaczną poprawę), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt. Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> Średnią zmianę nasilenia duszności w przyjętych okresach obserwacji. Wystąpienie poprawy istotnej klinicznie i większej (≥ 1, ≥ 2 i ≥ 3 pkt). 			
Jakość życia (SGRQ)	Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ). Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 domenach: objawy, aktywność oraz wpływ choroby na fizyczne i psychiczne funkcjonowanie pacjenta. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100 pkt; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia. Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> Średnią jakość życia w przyjętych okresach obserwacji. Odsetki pacjentów, u których wystąpiła różnica istotna klinicznie (≥ 4 pkt) i większa (≥ 8 pkt). 	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)		MD (95% CI), OR (95% CI)
Stosowanie leczenia doraźnego rescue medication	Liczba wziewów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP, była rejestrowana przez pacjentów w elektronicznych dzienniczkach. Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> Zmianę średniej liczby wziewów leków ratunkowych w okresach 1-12 i 1-36 tygodnia względem wartości wyjściowej: dobowo, w ciągu dnia, w ciągu nocy. Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych (cały okres leczenia w badaniu). 	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)		MD (95% CI)
Dni bez objawów choroby	Uczestnicy badania prowadzili elektroniczne dzienniczki, w których codziennie rejestrowali występowanie objawów choroby.	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	█	-

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

Punkt końcowy	SHINE (II A)		ARISE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
	Oceniono: odsetek nocy bez przebudzenia, odsetek dni bez dziennych objawów choroby oraz odsetek dni, w których choroba nie zakłócała życiowej aktywności pacjenta, w 26 tyg. obserwacji.			
Stosunek pacjenta do leczenia po ukończeniu badania	-	-	[Redacted]	OR (95% CI)

Punkt końcowy	SHINE (II A)		ARISE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP	<p>Ciężkie zaostrzenie POChP zdefiniowano jako zaostrzenie wymagające hospitalizacji. Umiarkowane zaostrzenie POChP zdefiniowano jako zaostrzenie wymagające systemowego leczenia kortykosteroidami i/lub antybiotykami, bez hospitalizacji.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie (oraz odrębnie: ciężkie i umiarkowane) w 26 tyg. obserwacji. • Czas do wystąpienia zaostrzenia (ciężkiego i umiarkowanego - odrębnie). • Średnie roczne liczby zaostrzeń (ciężkich i umiarkowanych, ciężkich, umiarkowanych). 	<p>OR (95% CI), HR (95% CI), rr (95% CI)</p>		<p>OR (95% CI), rr (95% CI), MD (95% CI)</p>
Compliance	-	-		MD (95% CI)

† w analizie klinicznej – raportowano wynik dostępny w materiałach źródłowych, a w przypadku jego braku – obliczony na podstawie innych dostępnych danych; * LSM

Definicje punktów końcowych wspólnych dla badań SHINE i [REDACTED]

[REDACTED] W niektórych przypadkach wystąpiły różnice dotyczące momentu pomiaru danego punktu końcowego (w zakresie czasu pomiaru FEV₁ i FVC po dawce leku – różne odstępy czasowe między dawką a pomiarem; odmiennie zdefiniowane przedziały czasu, w których uśredniano liczby wziewów leków ratunkowych i zaostrzeń).

W publikacji *Bateman 2013 (SHINE)* wyniki dotyczące zaostrzeń raportowano wyłącznie w ramach oceny bezpieczeństwa, dokładniejsze dane dostępne były w pozostałych (niepublikowanych) źródłach.

[REDACTED]

- W publikacji *Bateman 2013 (SHINE)* nie zaprezentowano wyników w postaci średnich dla grup z miarą rozrzutu lub różnicy z miarą rozrzutu dla poszukiwanego porównania IND/GLY vs TIO (najczęściej podawano tylko informację o istotności statystycznej a dla wybranych punktów końcowych – punktowy estymator różnicy). Wspomniane różnice dla większości punktów końcowych były dostępne w źródle dodatkowym – [9]. W przypadku braku poszukiwanych różnic także w źródłach dodatkowych, na potrzeby niniejszej analizy różnice IND/GLY vs TIO obliczano na podstawie podanych różnic IND/GLY vs placebo i TIO vs placebo, za pomocą formuł zawartych w arkuszu kalkulacyjnym. Ze względu na korzystanie z liczb podanych w zaokrągleniach uzyskane w ten sposób punktowe estymatory różnic mogą wykazywać nieznaczne rozbieżności z wynikami podawanymi w publikacji; każdorazowo weryfikowano, czy uzyskane 95% przedziały ufności wokół różnic są zgodne z wnioskami autorów z obliczeń własnych w zakresie istotności statystycznej – nie odnotowano jakichkolwiek rozbieżności w tym zakresie.
- W badaniu SHINE wszystkie średnie dla grup i średnie różnice obliczono w modelu efektów stałych, z uwzględnieniem wyjściowego poziomu FEV₁ oraz poziomu FEV₁ przed i po inhalacji salbutamolu i ipratropium jako kowariantów – jako LSM (*least square means*) a nie jako średnie arytmetyczne. Zastosowanie takiej metodyki umożliwia zrównoważenie wpływów wyników poszczególnych ośrodków na wartość średniej.

[REDACTED]

- [REDACTED]

[Redacted text block]

- Wyniki dla grup i różnice w tabelach analizy podawano w zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku, niemniej należy mieć na uwadze, że w przypadku dostępności dokładniejszych danych, w obliczeniach własnych (w tym w metaanalizach) używano liczb o największej dostępnej dokładności.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

8.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

8.4.1.1. Różnice wyników końcowych

W obu badaniach włączonych do porównania IND/GLY vs TIO oceniono końcowe wartości *trough* (*pre-dose*) FEV₁, w najdłuższym okresie obserwacji dla każdego z badań oraz w pośrednich punktach obserwacji.

Wyłącznie w badaniu *SHINE* oceniono ponadto: wartości końcowe AUC FEV₁ pomiędzy punktami czasowymi 0-4 godz., 0-12 godz., 12-24 godz. oraz 0-24 godz. po dawce; końcową szczytową wartość FEV₁ oraz końcowe wyniki pomiarów FEV₁ w 5. minucie i 2. godzinie po dawce leku. Wymienione wyniki badania *SHINE* podano wyłącznie w 26-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 65.
Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FEV₁, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*, *ARISE*)

Parametr	Badanie	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
Trough (pre-dose) FEV₁					
Trough FEV ₁ po 12 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474†	0,10 (0,07; 0,13), p<0,001^	średnia#
		TIO	480†		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Badanie	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
	GRADE		Średnia		
<i>Trough</i> FEV ₁ po 24 tyg.					
<i>Trough</i> FEV ₁ po 26 tyg.	SHINE	IND/GLY	442	0,08 (0,05; 0,10) ^{^^} , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	446		
<i>Trough</i> FEV ₁ po 24-26 tyg.					
<i>Trough</i> FEV ₁ po 36 tyg.					
<i>Trough</i> FEV ₁ po 52 tyg.					
AUC FEV₁ pomiędzy różnymi punktami czasowymi					
AUC _{0-4h} FEV ₁ po 26 tyg.	SHINE	IND/GLY	433	0,13 (0,11; 0,16) [£] , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	435		
AUC _{0-12h} FEV ₁ po 26 tyg.		IND/GLY	60 ^{##}	0,12 (0,06; 0,19) [£] , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	67 ^{##}		
AUC _{12-24h} FEV ₁ po 26 tyg.		IND/GLY	60 ^{##}	0,09 (0,04; 0,14), p=0,009 [^]	średnia#
		TIO	67 ^{##}		
AUC _{0-24h} FEV ₁ po 26 tyg.		IND/GLY	60 ^{##}	0,11 (0,04; 0,17) [£] , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	67 ^{##}		
Szczytowa wartość FEV₁					
Szczytowa wartość FEV ₁ po 26 tyg.	SHINE	IND/GLY	474	0,13 (0,11; 0,15), p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	480		
FEV₁ – pomiary w różnych punktach czasowych po dawce					
FEV₁ 5 min. po dawce po 26 tyg.	SHINE	IND/GLY	474	0,12 (b.d.) ^{**} , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	480		
FEV₁ 30 min. po dawce po 12 tyg.					
FEV₁ 30 min. po dawce po 24 tyg.					
FEV₁ 30 min. po dawce po 36 tyg.					

Parametr	Badanie	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
FEV ₁ 30 min. po dawce po 52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
FEV ₁ 1 godz. po dawce po 12 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
FEV ₁ 1 godz. po dawce po 24 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
FEV ₁ 1 godz. po dawce po 36 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
FEV ₁ 1 godz. po dawce po 52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
FEV ₁ 2 godz. po dawce po 26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474	0,16 (0,09; 0,23), p<0,001^	średnia#
		TIO	480		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.1.2. Różnice zmian względem wartości początkowej

W badaniach *SHINE* i *ARISE* oceniono również zmianę (wzrost wartości) *trough* FEV₁, jakie zachodziły w przyjętych okresach obserwacji względem wartości wyjściowych. Dostępne dane nie były jednak kompletne i w przypadku badania *SHINE* nie umożliwiają oceny istotności statystycznej różnic. Różnice dostępne lub możliwe do obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Różnice średnich zmian *trough* FEV₁ i FEV₁ 30 i 60 min. po dawce względem wartości wyjściowych, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*, *ARISE*)

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI), p	GRADE
Zmiana ilościowa <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej [L]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474 ⁺	0,07 (b.d.), b.d.	średnia#
		TIO	480 ⁺		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
Zmiana procentowa <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej [%]					
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474 ⁺	6,00 (b.d.), b.d.	średnia#
		TIO	480 ⁺		
Zmiana ilościowa FEV₁ 30 min. po dawce względem wartości wyjściowej [L]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
Zmiana ilościowa FEV₁ 1 godz. po dawce względem wartości wyjściowej [L]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI), p	GRADE

^ Różnica istotna statystycznie

† Dane uzupełniane metodą LOCF

Analiza ITT nie zachowana

Analiza ITT nie zachowana, nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)

†† Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt)

W każdym z badań włączonych do porównania większą poprawę *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej odnotowano u leczonych IND/GLY, niż TIO. W badaniu *SHINE* nie podano istotności statystycznej różnic tego parametru (ani nie było możliwa ich ocena na podstawie dostępnych danych)

8.4.1.3. Poprawa *trough* FEV₁ istotna klinicznie

W ramach analizy *post hoc* w badaniu *SHINE* porównano proporcje pacjentów, u których po 26 tygodniu leczenia obserwowano znaczną poprawę *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej: o >100 lub >200 ml. Różnicę minimalnie istotną klinicznie (MCID) dla wykazania wyższości względem monokomponentów ocenianego leku (IND i GLY w monoterapiach) zdefiniowano jako 60 ml (1/2 MCID dla porównania z placebo), a względem TIO (*non-inferiority margin*) – jako 40 ml (1/3 MCID dla placebo). Ostatecznie pokazane wyniki dotyczą różnic jeszcze większych (korzystniejszych) niż MCID określona dla aktywnych komparatorów (poprawa >100 ml), jak i MCID dla placebo (poprawa >200 ml).

Tabela 67.
Częstość uzyskiwania poprawy *trough* FEV₁ >100 i >200 ml po 26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI), p	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa FEV₁ >100 ml							
SHINE	IND/GLY	474†	305 (64,3)	2,06 (1,58; 2,70), p>0,001 [^]	1,38 (1,23; 1,55) [^]	6 (5; 9) [^]	średnia#
	TIO	480†	224 (46,6)				
Poprawa FEV₁ >200 ml							
SHINE	IND/GLY	474†	189 (39,8)	1,99 (1,49; 2,65), p>0,001 [^]	1,59 (1,32; 1,93) [^]	7 (5; 12) [^]	średnia#
	TIO	480†	120 (25,1)				

† Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

* Obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji

[^] Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

Szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy *trough* FEV₁, wielkości >100 lub >200 ml, po 26 tygodniach leczenia IND/GLY była istotnie, ok. dwukrotnie wyższa, niż po leczeniu TIO. Oszacowane wartości NNT (odpowiednio 6 i 7) wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

8.4.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

8.4.2.1. Różnice wyników końcowych

W obu badaniach włączonych do porównania IND/GLY vs TIO oceniono końcowe wartości *trough* (*pre-dose*) FVC, w najdłuższym okresie obserwacji dla każdego z badań oraz w pośrednich punktach obserwacji. W doniesieniach z badania SHINE opis wyników był niekompletny - podano jedynie informacje o istotności statystycznej różnic. [REDACTED]

Tabela 68.
Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FVC, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
Trough (pre-dose) FVC					
12 tygodni	SHINE	IND/GLY	474	b.d. (b.d.)**; p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	480		
24 tygodnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
26 tygodni	SHINE	IND/GLY	474	b.d. (b.d.)**; p<0,001^	średnia#
		TIO	480		
36 tygodni					
52 tygodni					
FVC 30 min. po dawce					
12 tygodni					
26 tygodni					
36 tygodni					
52 tygodni					
FVC 60 min. po dawce					
12 tygodni					
26 tygodni					
36 tygodni					
52 tygodni					

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM,
 ** Wyniki przedstawiono wyłącznie na wykresie
 † Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF
 # Analiza ITT nie zachowana
 ## Analiza ITT nie zachowana, nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)
 ^ Różnica istotna statystycznie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

8.4.2.2. Różnice zmian względem wartości początkowej

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



8.4.3. Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI focal score)

8.4.3.1. Różnice średnich wyników w zakresie zmiany nasilenia duszności

Zmiany nasilenia duszności w skali TDI (*focal score*) oceniono tylko w badaniu *SHINE*, w 12. i 26. tygodniu obserwacji (porównywano średnie wyniki końcowe w TDI, przy czym wynik w TDI oznacza poprawę lub pogorszenie objawów w zdefiniowanym przedziale czasowym).

Tabela 70.
Różnice średnich końcowych wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI focal score) po 12 i 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia* (SE)	MD* [pkt] (95% CI), p	GRADE
SHINE	12 tygodni	IND/GLY	442	2,44 (0,16)	0,63 (0,26; 0,99) ^{^^} , p<0,001 [^]	średnia#
		TIO	445	1,81 (0,16)		
	26 tygodni	IND/GLY	439	2,72 (0,17)	0,51 (0,14; 0,88), p=0,007 [^]	średnia#
		TIO	441	2,21 (0,17)		

* LSM

^{^^} Obliczone przez autorów badania [9]

[^] Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

W badaniu *SHINE* istotnie większą średnią poprawę w zakresie nasilenia duszności (TDI focal score) odnotowano u pacjentów leczonych IND/GLY, w porównaniu z TIO. Przewaga IND/GLY była istotna statystycznie w 12. i 26. tygodniu obserwacji.

8.4.3.2. Wystąpienie istotnej klinicznie poprawy nasilenia duszności

W badaniu *SHINE* oceniono również proporcje pacjentów, u których po 26 tygodniach leczenia wystąpiła poprawa nasilenia duszności (TDI *focal score*) istotna klinicznie: co najmniej minimalna poprawa istotna klinicznie (MCID, tj. ≥ 1 pkt) oraz dwu- lub trzykrotnie większa od MCID.

Tabela 71.
Częstość uzyskiwania klinicznie istotnej (≥ 1 pkt) i większej (≥ 2 i ≥ 3 pkt) poprawy nasilenia duszności (TDI *focal score*) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI), p	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa ≥ 1 punktu TDI (co najmniej minimalna poprawa istotna klinicznie)							
<i>SHINE</i>	IND/GLY	439†	299 (68,1)	1,51 (1,08; 2,10)^^, p=0,016^	1,15 (1,04; 1,27)	12 (7; 39)	średnia#
	TIO	441†	261 (59,2)				
Poprawa ≥ 2 punkty TDI (co najmniej umiarkowana poprawa istotna klinicznie)							
<i>SHINE</i>	IND/GLY	439†	276* (62,9)	1,43 (1,08; 1,89), p=0,019^	1,16 (1,04; 1,30)	12 (7; 47)	średnia#
	TIO	441†	239* (54,2)				
Poprawa ≥ 3 punkty TDI (znaczną poprawą istotną klinicznie)							
<i>SHINE</i>	IND/GLY	439†	249* (56,7)	1,38 (1,05; 1,81), p=0,019^	1,16 (1,02; 1,32)	13 (7; 74)	średnia#
	TIO	441†	215* (48,8)				

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

^Wynik istotny statystycznie; *Obliczone na podstawie dostępnych danych

^^Obliczone przez autorów badania [9]

#Analiza ITT nie zachowana

W badaniu *SHINE* wykazano, że u pacjentów leczonych przez 26 tygodni IND/GLY szansa uzyskania istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności (≥ 1 , ≥ 2 lub ≥ 3 punktów w skali TDI *focal score*) była statystycznie istotnie większa niż u leczonych TIO.

8.4.4. Jakość życia (SGRQ)

8.4.4.1. Różnice wyników końcowych

Średnie końcowe wyniki oceny jakości życia w skali SGRQ oceniono w obu badaniach włączonych do porównania. Lepszą jakość życia oznacza niższy wynik w skali SGRQ.

Tabela 72.
Różnice średnich końcowych wyników oceny jakości życia (SGRQ), po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Okres leczenia	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD* (95% CI) [pkt], p	GRADE	
12 tyg.	SHINE	IND/GLY	448	37,56 (0,66)‡	-2,37 (-3,91; -0,83)^^, p=0,003^	średnia#	
		TIO	454	39,94 (0,66)‡			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
26 tyg.	SHINE	IND/GLY	441	37,01 (0,68)‡	-2,13 (-3,72; -0,54)^^, p=0,009^	średnia#	
		TIO	450	39,14 (0,68)‡			
24-26 tyg.	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
36 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM, [REDACTED]

‡ SE

^ Różnica istotna statystycznie

^^ Wynik obliczony przez autorów badania

Analiza ITT nie zachowana

Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)

† Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt)

†† Wynik niespójny z wynikami poszczególnych badań; bardzo szeroki przedział ufności (brak precyzji)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.4.2. Różnice zmian względem wartości początkowej

[Redacted text block]

Tabela 73.
Różnice średnich zmian jakości życia (SGRQ) względem wartości wyjściowych, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI) [pkt], p	GRADE
12 tyg.	SHINE	IND/GLY	448	-2,71 (-5,73; 0,31), p>0,05	średnia#
		TIO	454		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI) [pkt], p	GRADE
24 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
26 tyg.	SHINE	IND/GLY	441	-2,48** (-5,56; 0,60), p>0,05	średnia#
		TIO	450		
24-26 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM [REDACTED]

** W powyższej tabeli podano różnice obliczone na podstawie danych *baseline* i w okresie obserwacji dla grup IND/GLY i TIO dostępnych w [9]; po odjęciu średnich zmian podanych przez autorów w publikacji *Bateman 2013* (Appendix, Figure. 6) otrzymuje się nieco inną różnicę: 2,34 punktu, ale nie podano miar rozrzutu wokół zmiany, umożliwiającą wykorzystanie średnich zmian obliczonych przez autorów w metaanalizie

^ Różnica istotna statystycznie

Analiza ITT nie zachowana

Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)

† Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.4.3. Poprawa jakości życia istotna klinicznie

W obu badaniach włączonych do porównania oceniono proporcje pacjentów, u których w okresie obserwacji nastąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia w skali SGRQ (zmniejszenie wyniku o ≥ 4 punkty). Dodatkowo w badaniu *SHINE* oceniono proporcje pacjentów, u których uzyskano poprawę dwukrotnie większą od MCID, tj. o ≥ 8 punktów w skali SGRQ.

Tabela 74.
Częstość uzyskiwania istotniejszej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ), po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*, *ARISE*)

Okres obserwacji	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa o ≥ 4 punkty SGRQ								
12 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
24 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	441†	281 (63,7)	1,35 (1,03;1,79), p=0,047 [^]	1,13 (1,01; 1,26)	14 (8; 120)	średnia#
		TIO	450†	254 (56,4)				
24-26 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
Poprawa o ≥ 8 punktów SGRQ								
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	441†	226* (51,3)	1,56 (1,19; 2,06), p=0,001 [^]	1,27 (1,1; 1,47)	10 (6; 23)	średnia#
		TIO	450†	181* (40,2)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Wynik istotny statystycznie

#W tabeli podano wartość OR obliczoną na podstawie podanych liczb pacjentów, u których wystąpił punkt

końcowy; OR podany przez autorów badania: 1,35 (95% CI: 1,00; 1,82), p=0,047 (istotny statystycznie)

#Analiza ITT nie zachowana

Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.5. Stosowanie leków ratunkowych

8.4.5.1. Liczba wziewów - różnice wyników końcowych

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

8.4.5.2. Liczba wziewów - różnice zmian względem wartości początkowej

W badaniu SHINE wpływ leczenia na częstość stosowania leków ratunkowych oceniono porównując różnicę pomiędzy średnimi liczbami wziewów leków ratunkowych na dobę w zdefiniowanych okresach obserwacji (1 - 12 tyg. i 1 - 26 tyg.), a wartością początkową.

[Redacted text]

Tabela 76.
Różnice zmian średnich liczb wziewów leków ratunkowych na dobę, po 12-52 tyg. leczenia;
IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Parametr (okres obserwacji)	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD* (95% CI) [wziewy], p	GRADE
Badanie SHINE					
Liczba wziewów ogółem (1 - 12 tyg.)	IND/GLY	420	-1,82 (0,10)‡	-0,53 (-0,79; -0,27)^^, p<0,001^	średnia#
	TIO	427	-1,28 (0,10)‡		
Liczba wziewów ogółem (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	419	-1,88 (0,10)‡	-0,54 (-0,81; -0,27)^^, p<0,001^	średnia#
	TIO	424	-1,34 (0,10)‡		
Liczba wziewów w ciągu dnia (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	415	-1,11 (0,06)‡	-0,28 (-0,44; -0,13)^^, p<0,001^	średnia#
	TIO	418	-0,83 (0,06)‡		
Liczba wziewów w ciągu nocy (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	418	-0,78 (0,05)‡	-0,26 (-0,69; -0,14)^^, p<0,001^	średnia#
	TIO	422	-0,52 (0,05)‡		
██████████					
Liczba wziewów ogółem (1 - 52 tyg.)	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██	██	██████████		
Liczba wziewów ogółem (6 - 12 tyg.)	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██	██	██████████		
Liczba wziewów ogółem (13 - 24 tyg.)	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██	██	██████████		
Liczba wziewów ogółem (25 - 36 tyg.)	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██	██	██████████		
Liczba wziewów ogółem (37 - 52 tyg.)	██████████	██	██████████	██████████	██████████
	██	██	██████████		

8.4.5.3. Dni bez stosowania leków ratunkowych – różnice wyników końcowych

W obu badaniach włączonych do porównania oceniono odsetek dni w okresie obserwacji bez stosowania leków ratunkowych, jednak w innych okresach obserwacji (w badaniu *SHINE* – do 26 tygodnia, w badaniu *ARISE* – do 52 tygodnia).

Tabela 77.
Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych, po 26 i 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD* (95% CI) [p.p.], p	GRADE
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	418	47,09 (1,75)‡	10,58 (6,21; 14,96)^^, p<0,001^	średnia#
		TIO	419	36,51 (1,75)‡		

‡ SE

^ Różnica istotna statystycznie

^^ Obliczono przez autorów badania [9]

¥ Różnica na granicy istotności statystycznej (górną granicą 95% CI = 0)

Analiza ITT nie zachowana

† Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt)

8.4.5.4. Dni bez stosowania leków ratunkowych – różnice zmian względem wartości początkowej

Zmiany odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych względem wartości wyjściowej (przed rozpoczęciem leczenia w badaniu) oceniono w badaniu *ARISE*, w 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 78.

8.4.6. Dni bez objawów choroby (dzienniczki pacjenta)

W badaniu SHINE oceniono wpływ leczenia na objawy choroby odczuwane przez chorego na podstawie prowadzonych przez pacjentów elektronicznych dzienniczków. Oceniono: odsetek nocy bez przebudzenia, odsetek dni bez dziennych objawów choroby oraz odsetek dni, w których choroba nie zakłócała życiowej aktywności pacjenta (na podstawie codziennej rejestracji w dzienniczku elektronicznym) – po 26 tygodniach leczenia.

Tabela 79.

Różnice odsetków dni bez objawów (noce bez przebudzenia, dni bez objawów dziennych, dni niezakłóconej aktywności życiowej), po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Parametr	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [p.p.], p	GRADE
Odsetek nocy bez przebudzenia	IND/GLY	418	63,68 (1,47)	3,68 (-0,03; 7,39) ^{^^} , p=0,052 [‡]	średnia#
	TIO	422	60,00 (1,47)		
Odsetek dni bez objawów dziennych	IND/GLY	415	7,49 (0,93)	1,95 (-0,36; 4,27) ^{^^} , p=0,098	średnia#
	TIO	418	5,54 (0,93)		
Odsetek dni niezakłóconej aktywności życiowej	IND/GLY	415	45,97 (1,58)	8,45 (4,50; 12,40) ^{^^} , p<0,001 [^]	średnia#
	TIO	418	37,52 (1,57)		

* Wszystkie średnie z badania SHINE - LSM

‡ Różnica na granicy istotności statystycznej (p=0,05)

^^ Obliczono przez autorów badania [9]

^ Różnica istotna statystycznie

Analiza ITT nie zachowana

W zakresie każdego z ocenianych objawów, tj. nocy bez przebudzenia, objawów dziennych i dni niezakłóconej aktywności życiowej średnie wyniki były lepsze w grupie IND/GLY względem TIO. Różnica odsetków dni niezakłóconej aktywności życiowej (ponad 8 punktów procentowych na korzyść IND/GLY) była istotna statystycznie, a różnica odsetków nocy bez przebudzeń (ponad 3 punkty procentowe) – na granicy istotności statystycznej.

8.4.7. Stosunek pacjenta do leczenia po ukończeniu badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.8. Zaostrzenia POChP

8.4.8.1. Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP

Liczby pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP podano w obu badaniach włączonych do porównania. [Redacted]

[Redacted text block]

W każdym z badań dostępne były wyniki z całego okresu leczenia w badaniu, tj. do 26. tygodnia w badaniu SHINE i do 52 tygodnia w badaniu ARISE.

Tabela 81.
Częstość występowania $\geq 1, 0, 1, 2, 3, \geq 4$ ciężkich lub umiarkowanych zaostrzeń POChP u pacjenta w całym okresie leczenia – 26 i 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)

Liczba zaostrzeń (okres obserwacji)	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE	
Ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP									
≥ 1 (26 tyg.)	SHINE	IND/GLY	474	85 (17,9)	1,02 (0,72; 1,43)	-	-	średnia#	
		TIO	480	85 (17,7)					
	SHINE								
≥ 1 ciężkie zaostrzenie POChP									
26 tyg.	SHINE	IND/GLY	474	10 (2,1)	2,05 (0,63; 7,69)	-	-	średnia#	
		TIO	480	5 (1,0)					
	SHINE								

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Liczba zaostrzeń (okres obserwacji)	Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
≥1 umiarkowane zaostrzenie POChP								
26 tyg.	SHINE	IND/GLY	474	79 (16,7)	0,99 (0,69; 1,40)	-	-	średnia#
		TIO	480	81 (16,9)				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]				

† Obliczono metodą Peto

†† Obliczono metodą Peto z korektą wartości zerowych (dla wartości: N+0,5; n+0,5)

#Analiza ITT nie zachowana

Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.4.8.2. Czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP

Wyniki w postaci mediany czasu do zaostrzenia oceniono w obu badaniach włączonych do porównania (umiarkowanego lub ciężkiego w badaniu *ARISE*; ciężkiego i umiarkowanego odrębnie – w badaniach *SHINE* i *ARISE*). W żadnym z badań nie oszacowano efektu międzygrupowego (HR), a niektóre mediany dla grup również nie były możliwe do oszacowania, ze względu na zbyt niską liczbę zdarzeń.

Tabela 82.
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 26 i 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (*ARISE*, *SHINE*)

Okres obserwacji	Badanie	I	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p	GRADE#
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia						
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474	200 (200; n.d.)‡	b.d.	n.d.
		TIO	480	n.d. (n.d.; n.d.)‡		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Czas do wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia						
26 tyg.	<i>SHINE</i>	IND/GLY	474	n.d.	b.d.	n.d.
		TIO	480	n.d.		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]		

Z powodu braku oszacowania efektu (HR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

8.4.8.3. Liczba ciężkich i umiarkowanych zaostrzeń POChP na rok

W badaniach SHINE i ARISE oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich, ciężkich, umiarkowanych) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SHINE różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios (rr)*; dla badania ARISE wskaźniki obliczono na podstawie dostępnych danych (liczby zdarzeń i liczby pacjento-lat terapii).

Tabela 83.
Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w przeliczeniu na rok, po 26 i 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE, SHINE)

Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń na rok	rr (95% CI), p	GRADE
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie						
26 tyg.	SHINE	IND/GLY	465	0,46	0,98 (0,73; 1,32) [†] , p=0,904	średnia#
		TIO	476	0,45		
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
Zaostrzenia ciężkie						
■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■		
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
Zaostrzenia umiarkowane						
■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■		
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

8.4.8.4. Liczba ciężkich i umiarkowanych zaostrzeń POChP na 1 pacjenta

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

8.4.8.5. Łączny czas trwania ciężkich i umiarkowanych zaostrzeń POChP

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.4.9. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.5. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

8.5.1.1. Zgony

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

Tabela 87.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i *follow-up*; IND/GLY vs TIO (*SHINE*)

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SHINE (II A)	IND/GLY	26 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji [^]	474	1 (0,2)	0,34 (0,01; 4,21)	-	średnia#
	TIO		480	3 (0,6)			
	IND/GLY	Okres <i>follow-up</i> ^{^^}	474	0 (0,0)	-	-	n.d**
	TIO		480	0 (0,0)			

[^]Zgony, które wystąpiły pomiędzy pierwszym dniem leczenia, a 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku;

^{^^}Zgony, które wystąpiły po 30 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku, ale przed zakończeniem okresu *follow-up*

#Analiza ITT nie zachowana

** Z powodu braku oszacowania efektu (OR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

W obu porównywanych grupach pacjentów (IND/GLY vs TIO) odsetek odnotowanych zgonów występujących w okresie leczenia (26 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki) był niski ($\leq 0,6\%$). Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,34 (95% CI: 0,01; 4,21) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Istotnym jest fakt, iż w okresie leczenia w grupie ocenianej interwencji (IND/GLY) wystąpił 1 zgon (rak jelita grubego). Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących tiotropium odnotowano 3 zgony (zaostření POChP, zaostření POChP z zapaleniem płuc oraz rak jelita grubego). W obu porównywanych grupach terapeutycznych nie odnotowano zgonów w okresie *follow-up*. Należy podkreślić, że żaden zgon w opinii badacza nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

8.5.1.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej *SHINE* analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

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

Tabela 88.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (*SHINE*)

Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem	IND/GLY	475	38 (8,0)	0,91 (0,56; 1,48)	-	wysoka
	TIO	483	42 (8,7)			
Z powodu zdarzeń niepożądanych	IND/GLY	475	5 (1,1)	0,5 (0,13; 1,63)	-	wysoka
	TIO	483	10 (2,1)			
Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	475	2 (0,4)	0,4 (0,04; 2,49)	-	wysoka
	TIO	483	5 (1,0)			

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem jest nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (8%) w porównaniu do grupy tiotropium (8,7%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,91 (05% CI: 0,56; 1,48) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Po ukończeniu leczenia w badaniu SHINE pacjenci otrzymujący IND/GLY (1,1%) rzadziej niż w grupie tiotropium (2,1%) przerywali udział w badaniu z powodu wystąpienia u nich zdarzeń niepożądanych. Przewaga IND/GLY nad grupą TIO była jednak zbyt mała i otrzymany wynik nie osiągnął znamienności statystycznej.

Także w przypadku przerwania udziału w badaniu z powodu niezadawalającego wyniku leczenia nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy ocenianą interwencją (IND/GLY) a analizowaną grupą kontrolną (TIO). Obliczony iloraz szans wynosi 0,4 (95% CI: 0,04; 2,49) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.5.1.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej SHINE analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja safety set; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Powody przerwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
AEs	IND/GLY	474	6 (1,3)	0,60 (0,18; 1,85)	-	średnia#
	TIO	480	10 (2,1)			
SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,61 (0,15; 2,46)^	-	średnia#
	TIO	480	5 (1,0)			
Inne niż SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,61 (0,15; 2,46)^	-	średnia#
	TIO	480	5 (1,0)			

#Analiza ITT nie zachowana; ^Obliczono metodą Peto

AEs – zdarzenia niepożądane (*adverse events*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*);

W zakresie porównania ocenianej interwencji z tiotropium obliczone ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs) nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami).

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej możemy stwierdzić, że 26-tygodniowe leczenie pacjentów z POChP indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę jest terapią równie bezpieczną jak terapia tiotropium.

8.5.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu SHINE analizowano również częstość wystąpienia dla 26-tygodniowego okresu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich zdarzeń sercowo-

naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (*serious CCV events*). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 90.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja safety set; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	IND/GLY	474	22 (4,6)	1,18 (0,60; 2,34)	-	średnia#
	TIO	480	19 (4,0)			
Ciężkie CCV	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,11 (0,00; 1,53)^	-	średnia#
	TIO	480	4 (0,8)			

#Analiza ITT nie zachowana

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (IND/GLY vs TIO). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,18 (95% CI: 0,60; 2,34) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W 26-tygodniowym okresie leczenia w grupie pacjentów przyjmujących indakaterol w jednym inhalatorze z glikopironium nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (ciężkie CCV). W grupie tiotropium omawiany punkt końcowy wystąpił u 4 pacjentów. Obliczony iloraz szans wynosi 0,11 (95% CI: 0,00; 1,53) i również nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.5.1.5. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE oraz non-MACE)

W próbie klinicznej SHINE analizowali częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz innych niż poważne (*non-MACE*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja safety set; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,01; 1,32)^	-	średnia#
	TIO	480	3 (0,6)			
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	n.d.**
	TIO	480	0 (0,0)			
Udar niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,19)^		średnia#
	TIO	480	2 (0,4)			
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	n.d.**
	TIO	480	0 (0,0)			

Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
Rewaskularyzacja wieńcowa (CABG lub PCI)	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,19)^	-	średnia#
	TIO	480	2 (0,4)			
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
Non-MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,01; 1,32)^	-	średnia#
	TIO	480	3 (0,6)			

#Analiza ITT nie zachowana

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

** Z powodu braku oszacowania efektu (OR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

24-tygodniowa terapia indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę nie wiąże się z wystąpieniem zarówno poważnych oraz innych niż poważne sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Omawiany punkt końcowy nie wystąpił w grupie IND/GLY, a częstość wystąpienia MACE oraz non-MACE w grupie tiotropium była stosunkowo niska.

Wszystkie ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc tym samym o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

8.5.1.6. Potwierdzone sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*adjudicated CCV*)

Autorzy badania SHINE analizowali dla 26-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły potwierdzone incydenty CCV (*adjudicated CCV*): migotanie/trzepotanie przedsionków (nowe). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja *safety set*; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Potwierdzone zdarzenia CCV (<i>adjudicated CCV</i>)						
Migotanie/trzepotanie przedsionków (nowe)	IND/GLY	474	2 (0,4)	2,03 (0,11; 119,99)	-	średnia#
	TIO	480	1 (0,2)			

#Analiza ITT nie zachowana

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków była zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych oraz była bardzo niska (<0,4%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 2,03 (95% CI: 0,11; 119,99) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.5.1.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania SHINE analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie

eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja *safety set*; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SHINE (II A)	IND/GLY	474	261 (55,1)	0,91 (0,70; 1,19)	-	średnia#
	TIO	480	275 (57,3)			

#Analiza ITT nie zachowana

Dla analizowanego 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w analizowanych grupach terapeutycznych. Należy podkreślić fakt, iż w grupie ocenianej interwencji częstość AEs ogółem była najniższa i wynosiła 55,1%. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,91 (95% CI: 0,70; 1,19) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.5.1.8. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów

Autorzy badania SHINE analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dane w zakresie omawianego punktu końcowego pochodzą z publikacji *Bateman 2013* [8], chyba że w tabeli zaznaczono inaczej.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów z grupy IND/GLY; populacja *safety set*; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Nasilenie objawów POChP**	IND/GLY	474	137 (28,9)	1,01 (0,75; 1,35)	-	średnia#
	TIO	480	138 (28,8)			
Zapalenie nosogardzieli	IND/GLY	474	31 (6,5)	0,77 (0,46; 1,29)	-	średnia#
	TIO	480	40 (8,3)			
Kaszel	IND/GLY	474	26 (5,5)	1,27 (0,68; 2,41)	-	średnia#
	TIO	480	21 (4,4)			
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	IND/GLY	474	20 (4,2)	0,84 (0,43; 1,61)	-	średnia#
	TIO	480	24 (5,0)			
Ból gardła	IND/GLY	474	17 (3,6)	1,75 (0,75; 4,32)	-	średnia#
	TIO	480	10 (2,1)			
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	IND/GLY	474	15 (3,2)	1,27 (0,55; 3,02)	-	średnia#
	TIO	480	12 (2,5)			
Ból głowy‡	IND/GLY	474	13 (2,7)	1,2 (0,49; 3,0)	-	średnia#

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	TIO	480	11 (2,3)			
Zapalenie oskrzeli ‡	IND/GLY	474	11 (2,3)	1,4 (0,51; 4,05)	-	średnia#
	TIO	480	8 (1,7)			
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,45 (0,19; 1,0)	NNT: 41 (21; 504)	średnia# ²
	TIO	480	22 (4,6)			
Infekcje układu moczowego ‡	IND/GLY	474	10 (2,1)	3,43 (0,87; 19,48)	-	średnia#
	TIO	480	3 (0,6)			
Nadciśnienie ‡	IND/GLY	474	9 (1,9)	1,01 (0,35; 2,91)	-	średnia#
	TIO	480	9 (1,9)			
Nie kardiologiczny ból w klatce piersiowej ‡	IND/GLY	474	9 (1,9)	4,63 (0,95; 44,16)	-	średnia#
	TIO	480	2 (0,4)			
Infekcje dolnych dróg oddechowych	IND/GLY	474	9 (1,9)	0,75 (0,28; 1,97)	-	średnia#
	TIO	480	12 (2,5)			
Ból pleców	IND/GLY	474	8 (1,7)	1,01 (0,33; 3,12)	-	średnia#
	TIO	480	8 (1,7)			
Zapalenia gardła ‡	IND/GLY	474	7 (1,5)	1,18 (0,34; 4,3)	-	średnia#
	TIO	480	6 (1,3)			
Gorączka ‡	IND/GLY	474	7 (1,5)	2,38 (0,54; 14,36)	-	średnia#
	TIO	480	3 (0,6)			

#Analiza ITT nie zachowana

²Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym: RR = 0,46 (95% CI: 0,22 to 0,95)

**Włączając zaostrzenia POChP

‡Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

Po 26-tygodniowym leczeniu ocenianą interwencją (IND/GLY) lub technologią alternatywną (TIO) najczęściej obserwowano wystąpienie nasilenia objawów POChP (włączając zaostrzenia choroby). W przypadku większości rozpatrywanych powyżej zdarzeń niepożądanych obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Szansa wystąpienia bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych w grupie ocenianej interwencji stanowi 45% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans znajduje się na pograniczu istotności statystycznej [OR = 0,45 (95% CI: 0,19; 1,0)], wskazując na korzyści po stronie IND/GLY. Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 41 (95% CI: 21; 504), zatem lecząc przez okres 26 tyg. 41 pacjentów indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z glikopironium zamiast tiotropium, można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej bakteryjnej infekcji górnych dróg oddechowych. Otrzymany wynik nie uzyskał znaczenia klinicznego.

8.5.1.9. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA SOC

W badaniu SHINE analizowano również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie 26-tyg. leczenia pogrupowanych według MedDRA System Organ Class (SOC). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia AEs wg MedDRA SOC u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs $\geq 1,5\%$); IND/GLY vs TIO (SHINE)

AEs wg MedDRA SOC \pm	IND/GLY [N = 474]	TIO [N = 480]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	163 (34,4)	166 (34,6)	0,99 (0,75; 1,31)	-	średnia#
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	124 (26,2)	157 (32,7)	0,73 (0,55; 0,97)	NNT: 16 (9; 132)	średnia#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	37 (7,8)	35 (7,3)	1,08 (0,65; 1,8)	-	średnia#
Zaburzenia żołądka i jelit	35 (7,4)	45 (9,4)	0,77 (0,47; 1,25)	-	średnia#
Zaburzenia układu nerwowego	28 (5,9)	24 (5,0)	1,19 (0,66; 2,19)	-	średnia#
Zaburzenia ogólne oraz i stany w miejscu podania	26 (5,5)	21 (4,4)	1,27 (0,68; 2,41)	-	średnia#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	17 (3,6)	14 (2,9)	1,24 (0,57; 2,75)	-	średnia#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16 (3,4)	10 (2,1)	1,64 (0,69; 4,09)	-	średnia#
Zaburzenia układu naczyniowego	16 (3,4)	10 (2,1)	1,64 (0,69; 4,09)	-	średnia#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10 (2,1)	10 (2,1)	1,01 (0,37; 2,74)	-	średnia#
Zaburzenia serca	8 (1,7)	10 (2,1)	0,81 (0,27; 2,29)	-	średnia#
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8 (1,7)	5 (1,0)	1,63 (0,47; 6,38)	-	średnia#
Zaburzenia okulistyczne	7 (1,5)	12 (2,5)	0,58 (0,19; 1,63)	-	średnia#
Zaburzenia psychiczne	7 (1,5)	3 (0,6)	2,38 (0,54; 14,36)	-	średnia#

#Analiza ITT nie zachowana

\pm Pacjent, u którego wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane w obrębie danego AEs był liczony tylko raz. Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie tej samej kategorii systemu SOC był liczony tylko raz;

Po 26-tygodniowym okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ze zbliżoną częstością w obu grupach).

Natomiast istotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji (26,2%) w porównaniu do grupy kontrolnej (32,7%) odnotowano wystąpienie zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Obliczony dla tego układu iloraz szans wynosi 0,73 (95% CI: 0,55; 0,97) i jest istotny statystycznie na korzyść IND/GLY.

W przypadku pozostałych ocenianych przez autorów badania SHINE zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

8.5.1.10. Nieprawidłowości w EKG

W badaniu SHINE analizowano częstość wystąpienia nieprawidłowości w EKG zdefiniowanych, jako wystąpienie nieprawidłowości w zapisie EKG po raz pierwszy lub klinicznie istotne pogorszenie już występującej nieprawidłowości. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis Clinical Trial Results Database*. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja safety set; IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	I	N±	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Długość odstępu QTc [^] > 450ms	IND/GLY	455	22 (4,8)	1,24 (0,63; 2,49)	-	średnia#
	TIO	458	18 (3,9)			
Długość odstępu QTc [^] >480ms	IND/GLY	455	2 (0,4)	1,01 (0,14; 7,17) [^]	-	średnia#
	TIO	458	2 (0,4)			
Długość odstępu QTc >500ms	IND/GLY	455	1 (0,2)	7,44 (0,15; 374,86) [^]	-	średnia#
	TIO	458	0 (0,0)			
Zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	43 (9,5)	1,73 (1,02; 3,0)	NNH: 27 (14; 286)	średnia#
	TIO	458	26 (5,7)			
Zwiększenie długości odstępu QTc o >60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	1 (0,2)	0,52 (0,05; 4,97) [^]	-	średnia#
	TIO	458	2 (0,4)			

QTc oznaczone metodą Fridericia

±Liczba pacjentów, dla których w czasie zastosowanego okresu leczenia dostępne były wyniki w zakresie omawianego punktu końcowego

#Analiza ITT nie zachowana

*Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

[^] Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia prawie wszystkich powyżej analizowanych nieprawidłowości w EKG. Jedyne szansa wystąpienia zwiększonego QTc w porównaniu do wartości początkowej, wynoszącego od 30 ms do 60 ms okazała się większa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczony iloraz szans wynosi 1,73 (95% CI: 1,02; 3,0) i jest istotny statystycznie na korzyść tiotropium.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[redacted]

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

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

[redacted]
[redacted]

[redacted]

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

[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS TIO U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ LUB BARDZO CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne SPARK spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu, w którym porównywano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (IND/GLY) w dawce 110/50 µg z tiotropium (TIO) u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV według GOLD 2008).

Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji IND/GLY vs TIO vs GLY w 64-tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Wedzicha z 2013 roku [5]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące protokołu badania i wyników w bazie *Novartis CTRD* [6] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [7]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Wedzicha 2013* [5], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Włączone do analizy badanie SPARK jest wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą kliniczną zaprojektowaną w metodyce typu *superiority*, czyli umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad GLY (przedstawione w oddzielnym rozdziale) oraz TIO.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania SPARK była częstość nasilenia zaostrzeń POChP (tj. dla tego punktu końcowego szacowano liczebność pacjentów wymaganą do wykazania istotności różnicy pomiędzy ramionami badania – co wynika z opisu metod statystycznych). Jako cele badania w publikacji wskazano natomiast wykazanie przewagi IND/GLY nad GLY w częstości zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich (cel pierwszorzędowy) oraz, w tym samym punkcie końcowym, nad TIO (kluczowy cel drugorzędowy). Wskazane w publikacji cele wykazują pewną niespójność z opisem metod statystycznych, z których wynika, że badanie projektowano na podstawie przewidywanej częstości zaostrzeń ogółem.⁷ W związku z tym w analizie klinicznej jako kluczowy wynik badania SPARK traktowano częstość zaostrzeń POChP ogółem.

Badanie obejmowało 4 fazy: przedskryningowa faza *wash-out* pomiędzy 21 a 15 dniem przed randomizacją (wizyta 1 do wizyty 2), faza *run in* pomiędzy 14 a 1 dniem przed randomizacją (wizyta 2 do wizyty 3; randomizację przeprowadzono w trakcie wizyty 3), fazę podwójnie zaślepioną leczenia w 3 równoległych ramionach badania (64 tygodnie) oraz 30 dniowy okres *post-safety follow-up*. Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania SPARK.

⁷ Sekcja 7 w appendiksie do publikacji *Wedzicha 2013 – Sample size calculations*

Tabela 114.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (SPARK)

Badanie		SPARK (II A)
Ocena w skali Jadad		3/5* dla porównania IND/GLY vs TIO (5/5* dla porównania IND/GLY vs GLY)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 362 ośrodki rozmieszczone w 27 krajach
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
	Opis randomizacji	<p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO vs GLY. Zastosowano randomizację komputerową, automatycznie przypisując numer randomizacyjny każdemu z pacjentów za pomocą systemu odpowiedzi głosowych (<i>interactive voice response system</i>) lub systemu internetowego (<i>web system</i>). Przeprowadzono randomizację z warstwowaniem ze względu na następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Palenie tytoniu oraz wziewne zastosowanie kortykosteroidów; ➢ Niepalenie tytoniu oraz wziewne zastosowanie kortykosteroidów; ➢ Palenie tytoniu i niestosowanie wziewnych kortykosteroidów; ➢ Niepalenie tytoniu niestosowanie wziewnych kortykosteroidów; <p>Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji zostały zawarte w bazie RNDMED.</p>
	Zaślepienie	<p>IND/GLY vs GLY: <i>double-blind</i> - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniane w badaniu leki były identyczne w zakresie opakowania, etykiety, schematu podawania, wyglądu, smaku i zapachu. Odślepienie zamaskowanych leków było możliwe, jedynie w nagłych (zagrożających życiu) przypadkach oraz na zakończenie badania. W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do grupy TIO nie zastosowano zaślepienia (<i>open-label</i>). Z uwagi na brak zaślepienia ramienia TIO wyniki porównania IND/GLY vs TIO w ocenie wiarygodności badania traktowano jako wyniki porównania niez zaślepionego.</p>
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad GLY oraz TIO.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ▪ Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ; ▪ Zaostrzenia choroby ogółem; ▪ Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta; ▪ Zgony; ▪ Przerwania udziału w badaniu; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane pogrupowane wg ciężkości; ▪ Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem; ▪ Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane.
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Populacja ITT		W ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowano#
Utrata pacjentów z badania		<p>Utrata pacjentów z badania w ocenianych grupach wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IND/GLY - <u>171 pacjentów (23,1%)</u>: 1 - nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 15 - powody administracyjne; 59 - zdarzenia niepożądane; 21 - zgon; 33 - wycofanie zgody na udział w badaniu; 3- niezdolność posługiwaniem się inhalatorem; 13- naruszenie protokołu; 18- niezadawalający wynik leczenia; 5- utrata z okresu <i>follow-up</i>; 3 - nieprawidłowości wyników testów); • TIO - <u>183 pacjentów (24,7%)</u>: 4 - nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 9 - powody administracyjne; 47- zdarzenia niepożądane; 24 zgon; 44- wycofanie zgody na udział w badaniu; 12- naruszenie protokołu; 38 - niezadawalający wynik leczenia; 4- utrata z okresu <i>follow-up</i>;

Badanie	SPARK (II A)
	1 – nieprawidłowości wyników testów); • GLY - 203 pacjentów (27,4%): 3 - nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 8 - powody administracyjne; 67- zdarzenia niepożądane; 22 - zgon; 50 - wycofanie zgody na udział w badaniu; 1- niezdolność posługiwaniem się inhalatorem; 12- naruszenie protokołu; 32- niezadawalający wynik leczenia; 6- utrata z okresu <i>follow-up</i> ; 2 – nieprawidłowości wyników testów).
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Publikacje/inne źródła danych	Wedzicha 2013 [5], rekord z bazy Novartis CTRD [6], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [7]
Identyfikator badania	NCT 01120691, CQVA149A2304

* obniżenie punktacji dla porównania IND/GLY vs TIO wynika z braku zaślepienia ramienia TIO;

¥ W przypadku porównania IND/GLY vs GLY badanie było zaślepienie i uzyskało maksymalną liczbę punktów;

#Jedynie w ocenie przerywania udziału z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia reguła ITT została zachowana

Przeływ pacjentów oraz definicje poszczególnych zbiorów danych do analizy statystycznej w badaniu SPARK, od momentu randomizacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 115
Przeływ pacjentów w badaniu SPARK

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	IND/GLY [n(%)]	TIO [n(%)]
SPARK (II A)	Pacjenci rozlosowani do grup (<i>randomized</i>)	741 (100)	742 (100)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (<i>analyzed</i>) – FAS	729 (98,38)*	737 (99,33)*
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (<i>analyzed</i>) –safety set	729 (98,38)*	737 (99,33)*
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (<i>completed</i>)	570 (76,9)	559 (75,3)
	Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (<i>discontinued</i>)	171 (23,1)	183 (24,7)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania SPARK przedstawiono poniżej.

Tabela 116.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SPARK

SPARK (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 40 r.ż.; ▪ Mężczyźni oraz kobiety; ▪ Rozpoznanie POChP w stopniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008); ▪ Pacjenci obecnie uzależnieni od palenia papierosów (aktualni palacze) lub byli palacze z historią palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat*; ▪ Pacjenci, u których FEV₁ po bronchodilatorze wynosi $< 50\%$ przewidywanej wartości normalnej; ▪ Wskaźnik FEV₁/FVC po zastosowaniu bronchodilatora na 2 wizycie (-14 dzień) wynosi $< 70\%$; ▪ Wystąpienie co najmniej jednego epizodu zaostrzenia choroby w ciągu uprzednich

SPARK (II A)	
	12 miesięcy. Zaostrzenie choroby wymagało zastosowania ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami i/lub antybiotykoterapii.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią; ▪ Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym); ▪ Pacjenci wymagający długoterminowej codziennej tlenoterapii (> 15 godzin w ciągu dnia) z powodu przewlekłej hipoksemii; ▪ Pacjenci wymagający: terapii antybiotykami, kortykosteroidami systemowymi (doustnymi lub dożylnymi), hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub w czasie skriningu (-21 dzień do 1 dnia); ▪ Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP pomiędzy pierwszą, a trzecią wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po minimum 6 tygodniach od ustąpienia ww. zaostrzenia POChP); ▪ Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po 4 tygodniach od ustąpienia ww. infekcji); ▪ Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc; ▪ Pacjenci, którzy przebyli lobektomię płuc lub u których stwierdzono zmniejszenie objętości płuc lub przeprowadzono transplantację płuc; ▪ Astma w historii choroby; ▪ Przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (w tym nowotwór płuc lub przebyte nowotwory płuc) za wyjątkiem miejscowego raka podstawnkomórkowego skóry; ▪ Współwystępowanie niektórych chorób układu krążenia; ▪ Niekontrolowana niedo- lub nadczynność tarczycy, hipokaliemia lub stan hiperadrenergiczny; ▪ Jaksra z wąskim kątem przesączania; ▪ Objawowy przerost gruczołu krokowego lub niedrożność szyi pęcherza moczowego lub umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek lub zatrzymanie moczu; ▪ Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej; ▪ Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa przyjmujący leki z grupy antagonistów-H1 lub donosowe kortykosteroidy (leczenie w stałych dawkach było dozwolone); ▪ Pacjenci z egzemą (atopową), ze znanym wysokim poziomem IgE lub pacjencie z dodatnimi testami skórnymi w ciągu ostatnich 5 lat; ▪ Historia zdiagnozowanego niedoboru alfa-1 antytrypsyny; ▪ Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej; ▪ Cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana typu 2; ▪ Stwierdzone w wywiadzie przeciwwskazania lub reakcje/nadwrażliwość w związku z inhalacją antycholinergikami, długo i krótko działających β2-agonistów lub stosowaniem amin sympatykomimetycznych. ▪ Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas skriningu pacjentów; ▪ Pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w EKG w okresie skriningu lub w okresie wyjściowym, które w opinii badacza mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania; ▪ Pacjenci przyjmujący inne zabronione w badaniu leki; ▪ Pacjenci, którzy nie mogą korzystać z inhalatora suchego proszku (np. SDDPI), urządzenia HandiHaler® lub MDI (lek ratunkowy); ▪ Pacjenci, którzy nie mogą skorzystać z elektronicznego dziennika pacjenta; ▪ Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do zaleceń lekarza (<i>non-compliance</i>); ▪ Pacjenci, którzy na 30 dni przed skriningiem lub w okresie <i>run-in</i> przyjęli szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje. Dozwolone było przyjęcie inaktywowanych szczepionek przeciw grypie, pneumokokom lub innych inaktywowanych szczepionek, jeżeli nie były przyjęte w ciągu 48 godzin przed skriningiem i randomizacją.

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

Randomizacją w badaniu SPARK objęto 2224 pacjentów spełniających powyższe kryteria (741 pts do grupy IND/GLY; 742 pts do grupy TIO oraz 741 pts do grupy GLY. Charakterystyka wyjściowa

pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 729 pts z grupy IND/GLY oraz 737 pts z grupy TIO (pacjenci analizowani w skuteczności).

Tabela 117.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SPARK)

Parametr		SPARK (II A)	
		IND/GLY	TIO
Liczebność populacji, N		729	737
Średni wiek w latach, (SD)		63,1 (8,1)	63,6 (7,8)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	556 (76)	553 (75)
	Kobiety	173 (24)*	184 (25,0)*
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	594 (81)	613 (83)
	Czarna	89 (12)	7 (1)
	Azjatycka	4 (1)	79 (11)
	Inne	42 (6)	38 (5)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	8 (1)	11 (1)
	1	557 (76)	552 (75)
	≥ 2	164 (22)	174 (24)
Średnie BMI [^] (kg/m ²), (SD)		25,1 (5,14)	25,4 (5,77)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		7,2 (5,8)	7,2 (5,5)
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		45 (23)	47 (28)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze*	452 (62)	467 (63)
	Aktualni palacze	277 (38)	270 (37)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2010, n (%)	Ciężki	578 (79)	581 (79)
	Bardzo ciężki	150 (21)	156 (21)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS (%)		546 (75)	559 (76)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,04 (0,3)	1,04 (0,3)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		0,91 (0,30)	0,89 (0,3)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		37,0 (8,1)	37,4 (8,1)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		39,3 (9,2)	39,3(9,6)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		17,2 (19,6)	18,9 (19,3)
Całkowita liczba punktów SRGQ w okresie wyjściowym ^{^^}		53 (18)	52 (17)
Zastosowanie salbutamolu w okresie wyjściowym ^{^^^} (wziew na dzień)		5,7 (4,6)	5,5 (4,7)

Parametr		SPARK (II A)	
		IND/GLY	TIO
Cukrzyca, n (%)	Typ 1	0 (0)	0 (0)
	Typ 2	68 (9,3)	68 (9,2)
Choroby układu krążenia w historii choroby, n (%)	Zawał serca	35 (4,8)	32 (4,3)
	Udar	17 (2,3)	22 (3,0)
	Choroba tętnic obwodowych	22 (3,0)	29 (3,9)
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	10 (1,4)	6 (0,8)
	Przeżytkowa rewaskularyzacja wieńcowa	15 (2,1)	11 (1,5)
	Rewaskularyzacja tętnic obwodowych	10 (1,4)	10 (1,4)
Nadciśnienie, n (%)		337 (46,2)	353 (47,9)
Hiperlipidemia, n (%)		187 (25,7)	193 (26,2)
Liczba sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, n (%)	0	92 (12,6)	78 (10,6)
	1	232 (31,8)	222 (30,1)
	2	186 (25,5)	219 (29,7)
	3	136 (18,7)	114 (15,5)
	≥4	83 (11,4)	104 (14,1)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Dane do badania SPARK zaczerpnięte z rekordu na stronie Novartis CTRD [6]

^^n = 727 dla IND/GLY oraz n = 730 dla TIO

^^^n = 716 dla IND/GLY oraz n = 728 dla TIO

Obie porównywane grupy terapeutyczne (IND/GLY vs TIO) są zbieżne pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

9.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu SPARK.

Tabela 118.
Charakterystyka interwencji (SPARK)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
SPARK (II A)	IND/GLY*	indakaterol/glikopirionium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora SDDPI (Breezhaler) (rano między 8:00-11:00)	64 tyg.
	TIO*	tiotropium 18 µg /dobę	Wziewnie za pomocą inhalatora SDDPI (Handihaler) (rano między 8:00-11:00)	

*Pacjenci mogli dodatkowo stosować wziewne kortykosteroidy

W czasie trwania leczenia pacjenci mogli przyjmować dodatkowe leki. W przypadku, gdy przez rozpoczęciem badania przyjmowali połączenie kortykosteroidów wziewnych i β2-mimetyków przełączano ich na monoterapię kortykosteroidami wziewnymi. Pacjenci, stosujący monoterapię

kortykosteroidami wziewnymi przed rozpoczęciem badania mogli ją kontynuować. Terapię kortykosteroidami wziewnymi stosowało 75% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 76% chorych w grupie tiotropium.

Dodatkowo dozwolone było stosowanie kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu, simwastatyny, omeprazolu oraz ibuprofenu.

W czasie badania dozwolone było również stosowanie ratunkowo salbutamolu.

9.4. Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SPARK była częstość nasilenia zaostrzeń POChP (tj. dla tego punktu końcowego szacowano liczebność pacjentów wymaganą do wykazania istotności różnicy pomiędzy ramionami badania).

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

Tabela 119.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (SPARK)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników [†]
Redukcja ryzyka (zaostrzenia POChP)		
Zaostrzenie POChP zdefiniowano jako pogorszenie w zakresie 2 lub więcej głównych objawów (nasilenie duszności, zmiana charakteru i objętości odkształconej płuciny) przez co najmniej 2 kolejne dni lub pogorszenie jednego objawu głównego i jednego innego objawu (ból gardła, przeziębienie, gorączka przy braku innej przyczyny, nasilenie kaszlu lub świszczącego oddechu) przez co najmniej 2 kolejne dni. Zaostrzenie oceniano jako umiarkowane, jeżeli konieczne było leczenie za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków, bez potrzeby hospitalizacji oraz jako ciężkie, jeżeli konieczna była również hospitalizacja. Zaostrzenie oceniano jako łagodne, gdy nie trzeba było stosować leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków		
Zaostrzenia POChP ogółem	Wskaźnik częstości (<i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń POChP ogółem (tj. bez względu na nasilenie) – pierwszorzędowny punkt końcowy badania, dla którego szacowano liczebność pacjentów wymaganą do wykazania istotności różnicy (tj. moc statystyczną badania).	<i>rr</i> (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP.	OR (95% CI)
	Ocena ryzyka wystąpienia zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich w subpopulacjach pacjentów: stosujących wziewne kortykosteroidy lub ich nie stosujących.	<i>rr</i> (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP	Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego, ciężkiego zaostrzenia POChP.	Mediana [dni] HR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP/na rok	Roczny wskaźnik zaostrzeń (<i>rates</i>), czyli liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii).	<i>rr</i> (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Liczba zaostrzeń POChP /na pacjenta	Liczby łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia nie wystąpiło, jak również wystąpiło 1, 2, 3 oraz	OR (95% CI)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników†
	≥ 4 zaostrzenia choroby przypadające na pacjenta.	
Zaostrzenia POChP z podziałem na stopnie nasilenia	Wskaźnik częstości (<i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń POChP w zależności od stopnia nasilenia tj. łagodne, umiarkowane do ciężkiego i ciężkie.	<i>rr</i> (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP wymagających zastosowania systemowych GKS i/lub antybiotyków	Ocena rocznych wskaźników zaostrzeń (<i>rates</i>), czyli liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii).	<i>rr</i> (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
	Liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
	Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta	OR (95% CI)
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków lub jednego i drugiego.	OR (95% CI)
Parametry spirometryczne		
Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)	Natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV ₁) obliczano jako objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru. Wyniki pomiaru normalizowano dla 12 godzin (dzielono przez czas). Ocenie podlegał parametr: <u>Trough FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L].</u> Oceny dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 4, 12, 26, 38, 52, 64 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku: • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce. Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzono za pomocą scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).	MD* (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC)	Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu. Ocenie podlegał parametr: • <u>Trough FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L]</u> Oceny dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 4, 12, 26, 38, 52, 64 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku: • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce. Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzono za pomocą scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).	MD* (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników [†]
Jakość życia pacjentów		
Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ	Odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia pacjentów zdefiniowaną jako co najmniej 4 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej. Omawiany punkt końcowy oceniano po 12, 26, 38, 52 i 64 tygodniu leczenia.	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Zmiana jakości życia wg SGRQ względem wartości wyjściowych	Średnią zmianę w liczbie punktów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. względem wartości wyjściowych.	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Ocena aspektów choroby według pacjenta	Odsetek dni bez użycia leku ratunkowego (%)	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

[†] - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej;

* - różnica względem grupy kontrolnej obliczona metodą *linear mixed model* (LSM – *least squares mean*)

rr - *rate ratios* = ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń;

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

9.4.1. Zaostrzenia POChP

9.4.1.1. Zaostrzenia POChP ogółem

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania SPARK była częstość zaostrzeń POChP. Wskaźnik częstości wyrażony w postaci *rate ratio* (95% CI, p) wystąpienia zaostrzeń POChP w grupie ocenianej względem grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120.

Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby ogółem; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Stopień nasilenia zaostrzeń choroby	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p
SPARK (II A)	Ogółem	0,86 (0,78; 0,94)*	p = 0,0017

*Dane obliczone przez autorów badania SPARK

rr- *rate ratio*

W analizowanym badaniu wykazano, że u pacjentów leczonych IND/GLY zaostrzenia POChP występują rzadziej niż w grupie leczonej TIO. Różnica na korzyść IND/GLY jest istotna statystycznie.

9.4.1.2. Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 121. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia punktu końcowego[#]; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	419 (57,5)	1,13 (0,91; 1,39)	-	-	średnia [^]
	TIO	737	402 (54,5)				

[#]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

[^]Analiza ITT niezachowana

Obliczony iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP dla 64-tyg. okresu leczenia wynosi 1,13 (95% CI: 0,91; 1,39) i jest nieistotny statystycznie. Porównywane opcje terapeutyczne (IND/GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Dodatkowo, przedstawiono wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP ze względu na stosowanie wziewnych kortykosteroidów (wGKS). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 122. Wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w subpopulacji pacjentów stosujących lub nie stosujących wGKS; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Subpopulacja	I	N	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	Nie stosująca wGKS	IND/GLY	183	0,99 (0,75; 1,30)*	p = 0,93	średnia [^]
		TIO	178			
	Stosująca wGKS	IND/GLY	546	0,88 (0,76; 1,01)*	p = 0,067	średnia [^]
		TIO	559			

*Dane obliczone przez autorów badania SPARK

rr- rate ratio; [^]Analiza ITT niezachowana

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości wystąpienia u pacjentów otrzymujących 64-tygodniową terapią umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, zarówno w subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy, jak w grupie pacjentów ich nie przyjmujących.

9.4.1.3. Zaostrzenia POChP – wskaźniki dodatkowe

Czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP

W badaniu SPARK przedstawiono wyniki oceniające czas do wystąpienia zaostrzenia. Jedynie w zakresie oceny czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia POChP oszacowano efektu

międzygrupowy (HR).

Tabela 123.

Hazard względny czasu do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego oraz ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	I	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p	GRADE
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia					
SPARK (II A)	IND/GLY	729	296 (267; 358)±	b.d.	n.d.#
	TIO	737	331 (280; 390)±		
Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia					
SPARK (II A)	IND/GLY	729	b.d.	1,13 (0,83; 1,53)* p = 0,43	średnia^
	TIO	737	b.d.		

*Dane obliczone przez autorów badania SPARK

± 95% CI

Z powodu braku oszacowania efektu (HR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

^Analiza ITT niezachowana;

¥Wyniki dotyczące punktu końcowego (umożliwiający przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Mediana liczb dni do wystąpienia zaostrzenia umiarkowanego lub ciężkiego była niższa w grupie pacjentów leczonych IND/GLY (296 dni) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących TIO (331 dni). W badaniu nie oszacowano wartości HR dla tego punktu końcowego.

Hazard względny czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia POChP obliczony przez autorów badania SPARK wynosi 1,13 (95% CI: 0,83; 1,53) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p = 0,43).

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na rok

W badaniu SPARK oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SPARK różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios* (*rr*).

Tabela 124.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjento-lat	Liczba zdarzeń na rok	rr (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	866,93	0,94	0,90 (0,79; 1,02)† p=0,096	średnia^
	TIO	737	848,78	1,06		

†Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie GLY; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść GLY;

^Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) w przeliczeniu na rok, w grupie pacjentów leczonych IND/GLY były nieznacznie niższe w porównaniu do grupy pacjentów leczonych samym GLY. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Liczba zaostrzeń POChP na 1 pacjenta

Zmienna ciągła

Liczby łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach. Punkt końcowy przeanalizowano jako zmienną ciągłą, obliczając różnicę średnich liczb zdarzeń na pacjenta na podstawie dostępnych danych.

Tabela 125.

Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK)

Punkt końcowy	I	N	Całkowita liczba zaostrzeń	Średnia [zaostrzenia na pacjenta] (SD)	MD (95% CI) [zaostrzenia na pacjenta], p	GRADE
Zaostrzenia łagodne (<i>mild</i>)	IND/GLY	729	2105	2,89 (3,50)	-0,42 (-0,8; -0,04) p<0,05	średnia#
	TIO	737	2442	3,31 (3,97)		
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie	IND/GLY	729	812	1,11 (1,35)	-0,11 (-0,26; 0,04) p>0,05	średnia#
	TIO	737	898	1,22 (1,66)		
Zaostrzenia ciężkie	IND/GLY	729	121	0,17 (0,47)	0,03 (-0,02; 0,08) p>0,05	średnia#
	TIO	737	105	0,14 (0,47)		
Zaostrzenia ogółem	IND/GLY	729	2893	3,97 (3,88)	-0,51 (-0,94; -0,08) p<0,05	średnia#
	TIO	737	3301	4,48 (4,51)		

Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta w grupach IND/GLY i TIO były zbliżone w zakresie oceny zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich oraz zaostrzeń ciężkich. W ocenie tych zaostrzeń nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Natomiast średnie liczby zaostrzeń łagodnych oraz zaostrzeń ogółem w przeliczeniu na 1 pacjenta były mniejsze w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy TIO. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Zmienna dychotomiczna

W badaniu analizowano również omawiany punkt końcowy jako zmienną dychotomiczną, obliczając na podstawie dostępnych danych iloraz szans.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 126.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta; IND/GLY vs GLY (SPARK)

Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Brak	IND/GLY	729	310 (42,5)	0,89 (0,72; 1,1)	-	-	średnia [^]
	TIO	737	335 (45,5)				
1	IND/GLY	729	202 (27,7)	1,14 (0,89; 1,44)	-		średnia [^]
	TIO	737	186 (25,2)				
2	IND/GLY	729	120 (16,5)	1,45 (1,07; 1,98)	1,38 (1,07; 1,78)	NNH: 23 (13; 106)	średnia [^]
	TIO	737	88 (11,9)				
3	IND/GLY	729	53 (7,3)	0,97 (0,64; 1,47)	-	-	średnia [^]
	TIO	737	55 (7,5)				
≥ 4	IND/GLY	729	44 (6,0)	0,58 (0,39; 0,88)	0,61 (0,43; 0,87)	NNT: 26 (15; 91)	średnia [^]
	TIO	737	73 (9,9)				

[^]Analiza ITT niezachowana

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano podczas leczenia istotnych statystycznie różnic w szansie niewystąpienia, jak również wystąpienia 1 oraz 3 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta. Obliczone ilorazy szans wynoszą odpowiednio 0,89 (95% CI: 0,72; 1,1) oraz 0,97 (95% CI: 0,64; 1,47) i nie wykazują znamienności statystycznych.

Dla analizowanego okresu obserwacji odnotowano wyższą częstość wystąpienia 2 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie ocenianej interwencji (16,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej (11,9%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,45 (95% 1,07; 1,98) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia 2 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie IND/GLY jest 1,45 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

Parametr NNH jest równy 23 (95% CI: 13; 106). Zatem, lecząc 23 pacjentów IND/GLY zamiast TIO, nie uda się uniknąć wystąpienia 2 dodatkowych zaostrzeń/pacjenta.

Istotnym jest również fakt, iż po 64 tyg. leczenia odnotowano niższą częstość wystąpienia 4 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie ocenianej interwencji (6%) w porównaniu do grupy kontrolnej (9,9%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,58 (95% 0,39; 0,88) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia 4 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie IND/GLY stanowi 58% analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 26 (95% CI: 15; 91), zatem lecząc 26 pacjentów IND/GLY zamiast tiotropium, można uniknąć wystąpienia 4 dodatkowych zaostrzeń/pacjenta.

Zaostrzenia POChP z podziałem na stopnie nasilenia

Dodatkowo poniżej przedstawiono wskaźnik częstości wyrażony w postaci *rate ratio* (95% CI, p) wystąpienia zaostrzeń POChP w zależności od stopnia nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane do ciężkiego i ciężkie) pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs TIO).

Tabela 127.
Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby w zależności od stopnia nasilenia; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Stopień nasilenia zaostrzeń choroby	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p
SPARK (II A)	Łagodny	0,84 (0,75; 0,95)*	p = 0,0052
	Umiarkowany lub ciężki	0,90 (0,79; 1,02)*	p = 0,096
	Ciężki	1,16 (0,84; 1,61)*	p = 0,036

*Dane obliczone przez autorów badania SPARK
rr- *rate ratio*

Na podstawie powyższe tabeli można stwierdzić, że zastosowanie IND/GLY zmniejsza częstość zaostrzeń łagodnych oraz umiarkowanych lub ciężkich (ocenianych łącznie), przy czym różnica w częstości zaostrzeń łagodnych jest statystycznie istotna. Należy mieć na uwadze, że badanie zostało zaprojektowane z mocą wystarczającą do wykazania różnicy pomiędzy grupami w częstości zaostrzeń ogółem i liczebność próby mogła nie być wystarczająca do wykazania istotności statystycznej przewagi IND/GLY w poszczególnych kategoriach ciężkości zaostrzeń.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na rok, wymagających leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków

W badaniu SPARK oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SPARK różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios* (*rr*).

Tabela 128.
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na rok[^], w okresie obserwacji 64 tyg.; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjento-lat	Liczba zdarzeń na rok	rr (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	866,93	0,46	0,87 (0,74; 1,02) ⁺ p=0,094	średnia#
	TIO	737	848,78	0,54		

⁺Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie GLY; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść GLY;

[^]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [6]

#Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na rok, w grupie

pacjentów leczonych IND/GLY były niższe w porównaniu do grupy pacjentów leczonych TIO. Odnotowane różnice są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na 1 pacjenta, , wymagających leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków

Zmienna ciągła

Liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach. Punkt końcowy przeanalizowano jako zmienną ciągłą, obliczając różnicę średnich liczb zdarzeń na pacjenta na podstawie dostępnych danych.

Tabela 129.

Liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta[^], w okresie obserwacji 64 tyg. ; IND/GLY vs TIO(SPARK) [6]

Badanie	I	N	Całkowita liczba zaostrzeń	Średnia [zaostrzenia na pacjenta] (SD)	MD (95% CI) [zaostrzenia na pacjenta], p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	403	0,55 (0,919)	-0,08 (-0,18; -0,02) p<0,05	średnia#
	TIO	737	461	0,63 (1,081)		

Analiza ITT nie zachowana

[^] Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Średnie liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta były mniejsze w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy TIO. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Zmienna dychotomiczna

W badaniu analizowano również omawiany punkt końcowy jako zmienną dychotomiczną, obliczając na podstawie dostępnych danych iloraz szans. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 130.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta#; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Brak	IND/GLY	729	466 (63,9)	1,01 (0,81; 1,26)	-	-	średnia [^]
	TIO	737	469 (63,6)				
1	IND/GLY	729	173 (23,7)	1,12 (0,87; 1,44)	-	-	średnia [^]
	TIO	737	160 (21,7)				

Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
2	IND/GLY	729	59 (8,1)	0,98 (0,66; 1,44)	-	-	średnia^
	TIO	737	61 (8,3)				
3	IND/GLY	729	18 (2,5)	0,72 (0,37; 1,39)	-	-	średnia^
	TIO	737	25 (3,4)				
≥ 4	IND/GLY	729	13 (1,8)	0,59 (0,27; 1,24)	-	-	średnia^
	TIO	737	22 (3,0)				

^Analiza ITT niezachowana

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie niewystąpienia, jak również wystąpienia 1, 2, 3 oraz ≥4 zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta. Wszystkie obliczone ilorazy nie wykazują znamienności statystycznych.

Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 131.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego punktu końcowego (SPARK)*; IND/GLY vs TIO [6]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych						
	IND/GLY	729	97 (13,3)	0,88 (0,65; 1,2)	-	-	średnia^
	TIO	737	109 (14,8)				
	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą antybiotyków						
	IND/GLY	729	195 (26,7)	1,16 (0,91; 1,47)	-	-	średnia^
	TIO	737	177 (24,0)				
	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków						
	IND/GLY	729	266 (36,5)	0,99 (0,8; 1,24)	-	-	średnia^

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	TIO	737	270 (36,6)				

*Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

^Analiza ITT niezachowana

Porównywane opcje terapeutyczne (IND/GLY vs TIO) wykazują porównywalną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego. Obliczone ilorazy szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych, antybiotyków lub zastosowania jednego i drugiego są nieistotne statystycznie.

Dodatkowo, przedstawiono średnią liczbę dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 132.

Średnia liczba dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków[^], w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	I	N	Średnia liczba dni (SD)	MD (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych				
	IND/GLY	729	20,49 (25,426)	2,92 (0,68; 5,16)	średnia#
	TIO	737	17,57 (17,797)		
	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą antybiotyków				
	IND/GLY	729	25,08 (47,035)	-0,86 (-5,83; 4,11)	średnia#
	TIO	737	25,94 (50,007)		
	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków				
	IND/GLY	729	22,10 (49,999)	0,07 (-4,68; 4,82)	średnia#
	TIO	737	22,03 (42,513)		

[^]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Analiza ITT nie zachowana

Średnia liczba dni, w których obecne umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia wymagały zastosowania kortykosteroidów systemowych była istotnie większa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy pacjentów, w której stosowano jedynie tiotropium. Obliczona różnica średnich końcowych wynosi -2,92 (95% CI: 0,68; 5,16) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

W przypadku oceny średniej liczby dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania antybiotyków lub leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków otrzymane różnice nie wykazują znamienności statystycznej.

9.4.2. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) przedstawiono jedynie w postaci *trough* FEV₁ (wartość mierzona przy niskim stężeniu leku) po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. leczenia. Należy podkreślić, iż w publikacji pełnotekstowej omawiany punktu końcowy został przedstawiony jedynie w postaci graficznej.

Tabela 133.

Różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji[#]; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	Parametr	I	N	Różnica średnich końcowych FEV ₁ „trough” [L] (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Trough FEV ₁ po 12 tyg.	IND/GLY	666*	0,07 (0,05; 0,09) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	653*		
	Trough FEV ₁ po 26 tyg.	IND/GLY	604*	0,07 (0,05; 0,09) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	599*		
	Trough FEV ₁ po 38 tyg.	IND/GLY	593*	0,08 (0,05; 0,10) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	583*		
	Trough FEV ₁ po 52 tyg.	IND/GLY	557*	0,06 (0,04; 0,08) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	548*		
	Trough FEV ₁ po 64 tyg.	IND/GLY	549*	0,06 (0,03; 0,08) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	530*		

**Analiza ITT niezachowana

*Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^{^^} Wynik istotny statystycznie

[#]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) autorzy badania *SPARK* odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FEV₁ podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone różnice średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) po 52 tyg. (p<0,001) oraz 0,06 (95% CI: 0,03; 0,08) po 64 tyg. leczenia (p<0,001).

9.4.3. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażone jako *trough* FVC po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. leczenia. tygodniach leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134.

Różnica średnich końcowych wartości *trough* FVC z uwzględnieniem okresów obserwacji[#]; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	Parametr	I	N	Różnica średnich końcowych <i>trough</i> FVC [L] (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Trough FVC po 12 tyg.	IND/GLY	623*	0,12 (0,08; 0,16) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	619*		
	Trough FVC po 26 tyg.	IND/GLY	604*	0,11 (0,07; 0,16) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	bd		
	Trough FVC po 38 tyg.	IND/GLY	592*	0,12 (0,08; 0,17) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	580*		
	Trough FVC po 52 tyg.	IND/GLY	557*	0,10 (0,05; 0,14) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	547*		
	Trough FVC po 64 tyg.	IND/GLY	549*	0,08 (0,03; 0,13) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	526*		

**Analiza ITT niezachowana; bd – brak danych

*Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^{^^} Wynik istotny statystycznie

[#]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) autorzy badania *SPARK* odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FVC podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone różnice średnich końcowych wartości *trough* FVC są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 0,10 (95% CI: 0,05; 0,14) po 52 tyg. (p<0,001) oraz 0,08 (95% CI: 0,03; 0,13) po 64 tyg. leczenia (p<0,001).

Powyższe wyniki oznaczają, że u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką POChP roczne (52 tyg.) leczenie IND/GLY pozwala na uzyskanie lepszych wyników w zakresie funkcji płuc, mierzonej wartością FVC, niż zastosowanie TIO, a po 64 tygodniu przewaga IND/GLY jest nadal obecna.

9.4.4. Jakość życia wg SGRQ

W próbie klinicznej (*SPARK*) analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*), który był wypełniany przez pacjentów 1 dniu wizyty oraz 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. wizyt.

9.4.4.1. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w skali SGRQ

Autorzy badania *SPARK* oceniali jakość życia pacjentów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64-tygodniowym okresie leczenia. Klinicznie istotna poprawa jakości życia pacjentów została zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 4 punktowego spadku liczby punktów w skali SGRQ względem wartości wyjściowych.

W badaniu *SPARK* dane jednostkowe (odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt

końcowy) zostały przedstawione na wykresie. Autorzy nie odczytywali danych z wykresu, gdyż błąd odczytu byłby zbyt duży i otrzymane wyniki byłyby niewiarygodne.

W tabeli poniżej przedstawiono obliczone przez autorów badania SPARK ilorazy szans dotyczące wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia dla omawianych okresów obserwacji.

Tabela 135.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	OR (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	12 tygodni	IND/GLY	1,45 (1,15; 1,82)^	p = 0,0016^^	średnia
		TIO			
	26 tygodni	IND/GLY	1,28 (1,01; 1,62)^	p = 0,040^^	średnia
		TIO			
	38 tygodni	IND/GLY	1,39 (1,09; 1,76)^	p = 0,0074^^	średnia
		TIO			
	52 tygodnie	IND/GLY	1,48 (1,16; 1,89)^	p = 0,0017^^	średnia
		TIO			
	64 tygodnie	IND/GLY	1,29 (1,00; 1,66)^	p = 0,051	średnia
		TIO			

^Dane obliczone przez autorów badania SPARK

^^Wynik istotny statystycznie;

Obliczone przez autorów badania SPARK ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ dla 12-, 26-, 38- oraz 52-tygodniowego okresu obserwacji wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (IND/GLY). A zatem szanse wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych IND/GLY są 1,45, 1,28, 1,39 oraz 1,48 razy większe od analogicznych szans w grupie osób leczonych tiotropium odpowiednio po 12-, 26-, 38- oraz 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Jedynie po 64-tyg. okresie obserwacji obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans [OR = 1,29 (95% CI: 1,00; 1,66)] nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,051).

Dla omawianego punktu końcowego nie obliczono dodatkowych parametrów EBM tj. korzyść względna (RB) oraz NNT, z uwagi na brak danych potrzebnych do przeprowadzenia własnych obliczeń.

9.4.4.2. Średnia zmiana jakości życia w skali SGRQ względem wartości wyjściowych

W próbie klinicznej SPARK w ocenie jakości życia wg SGRQ przedstawiono również średnią zmianę w liczbie punktów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

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

Tabela 136.

Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. leczenia[#]; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]

Badanie	Okres leczenia	I	N	Różnica średnich końcowych dla SGRQ (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	12 tygodni	IND/GLY	694*	-2,94 (-4,19; -1,68) [^]	p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	676*			
	26 tygodni	IND/GLY	684*	-1,71 (-3,02; -0,40) [^]	p =0,011 ^{^^}	średnia**
		TIO	658*			
	38 tygodni	IND/GLY	648*	-3,14 (-4,50; -1,79) [^]	p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	635*			
	52 tygodnie	IND/GLY	625*	-2,83 (-4,25; -1,42) [^]	p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	613*			
	64 tygodnie	IND/GLY	600*	-2,69 (-4,17; -1,21) [^]	p <0,001 ^{^^}	średnia**
		TIO	579*			

**Analiza ITT niezachowana; *Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów^{^^} Wynik istotny statystycznie

[#]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że terapia (dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji) indakaterolem podawanym raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironiem (preparat Ultibro Breezhaler®) w dawce 110/50 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w sposób istotny statystycznie poprawia ich jakość życia ocenioną na podstawie kwestionariusza SGRQ.

Obliczone różnice średnich końcowych po 12, 24, 38, 52 oraz 64-tygodniowym okresie leczenia wykazują znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji. A zatem po analizowanym okresie leczenia (tj. po 12, 24, 38, 52 oraz 64 tyg.) w grupie IND/GLY odnotowano znamienne wyższą poprawę w ocenie jakości życia wg SGRQ w porównaniu do grupy kontrolnej.

Mając powyższe na uwadze, należy wnioskować, iż leczenie IND/GLY wykazuje wyższą skuteczność w zakresie oceny jakości życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ w porównaniu do terapii tiotropium.

9.4.5. Ocena aspektów choroby według pacjenta

W próbie klinicznej SPARK dokonano oceny aspektów choroby w zakresie oceny odsetka dni bez leku ratunkowego. Parametry były rejestrowane przez pacjentów w prowadzonych przez nich elektronicznych dzienniczkach.

Należy podkreślić, iż uwzględniona różnica średnich końcowych jest wyrażona za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 137.

Punkty końcowe związane z oceną aspektów choroby według pacjenta: odsetek dni bez leku ratunkowego po 64 tyg. leczenia (SPARK)*; IND/GLY vs TIO [6]

Badanie	Interwencja	N	LSM (SE)	Różnica średnich końcowych* (95% CI), p	GRADE
SPARK (IIA)	IND/GLY	701	29,36 (1,445)	5,50 (2,58; 8,42) p < 0,001 [^]	średnia**
	TIO	703	23,86 (1,422)		

[^] Istotny statystycznie; LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM)

[#] Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

*Różnica średnich końcowych dla porównania IND/GLY vs TIO wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) przez obliczona przez autorów badania

** Analiza ITT nie zachowana

Jak wskazują powyższe informacje, odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (p < 0,001) w odsetku dni bez użycia leku ratunkowego. Różnica średnich końcowych wynosi 5,5 (95% CI: 2,58; 8,42), a zatem dla 64-tyg. okresu obserwacji u pacjentów otrzymujących IND/GLY obserwujemy dłuższy odsetek dni bez zastosowania leku ratunkowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

W czasie badania SPARK dozwolone było stosowanie salbutamolu, jako leku ratunkowego. W okresie leczenia zastosowanie ww. leku zmniejszyło się w obu porównywanych grupach (IND/GLY oraz TIO) odpowiednio do 2,3 (SE = 0,13) wziewów na dzień (*puff per day*) w grupie ocenianej interwencji oraz do 1,5 (SE = 1,3) wziewów na dzień w grupie tiotropium. Różnica średnich zmian (IND/GLY vs TIO) w średniej liczbie wziewów salbutamolu na dobę wynosi -0,76 z poziomem istotności statystycznej p < 0,0001. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, w grupie ocenianej interwencji (IND/GLY) obserwujemy istotnie mniejszą liczbę wziewów salbutamolu na dobę niż w grupie kontrolnej (TIO).

9.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania SPARK analizowali bezpieczeństwo interwencji (IND/GLY vs TIO) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie udziału w badaniu;

- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (poważne oraz inne niż poważne);
- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane pogrupowane według MedDRA System Organ Class (SOC) występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji pacjentów poddanych lub nie poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*modified safety set population: mSAF*). Pacjentów analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji. A zatem, analiza ITT nie została zachowana. Należy podkreślić, iż częstość wystąpienia zaostrzeń POChP nie było rozpatrywane jako zdarzenia niepożądane.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

9.5.1. Zgony

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego podczas 68 tyg. obserwacji (64 tyg. + 30 dni obserwacji) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 138.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu obserwacji; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	23 (3,2)	0,93 (0,5; 1,72)	-	średnia [^]
	TIO	737	25 (3,4)			

[^]Analiza ITT nie zachowana

W obu porównywanych grupach pacjentów odnotowano zbliżoną częstość występowania zgonów (3,2% w grupie IND/GLY oraz 3,4% wśród pacjentów leczonych TIO).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia oraz co najmniej 30-dniowego okresu obserwacji wynosi 0,93 (95% CI: 0,5; 1,72). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

9.5.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej SPARK analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

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

Tabela 139.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	Ogółem	IND/GLY	741	171 (23,1)	0,92 (0,72; 1,17)	-	wysoka
		TIO	742	183 (24,7)			
	Z powodu AEs	IND/GLY	741	59 (8,0)	1,28 (0,84; 1,95)	-	wysoka
		TIO	742	47 (6,3)			
	Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	741	18 (2,4)	0,46 (0,25; 0,84)	38 (22; 129)	wysoka ²
		TIO	742	38 (5,12)			

[^] Populacja ITT

²Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym: RR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,82).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (23,1%) w porównaniu do grupy TIO (24,7%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17). Otrzymany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych tiotropium (6,3%) odnotowano nieznacznie niższą w porównaniu z IND/GLY (8,0%) częstość wystąpienia przerwania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie wykazuje jednak znamienności statystycznej i wynosi 1,28 (95% CI: 0,84; 1,95).

Dane powyżej wskazują, że częstość przerwania badania z powodu z powodu niezadawalającego wyniku leczenia była niższa w grupie pacjentów leczonych oceniana interwencją (2,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej (5,12%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,46 (95% CI: 0,25; 0,84), a zatem szansa wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie IND/GLY stanowi 46% analogicznej szansy w grupie TIO. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony parametr NNT dla w/w punktu końcowego wynosi 38 (95% CI: 22; 129). A zatem należy leczyć dodatkowo 38 pacjentów indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z glikopironium zamiast tiotropium przez okres 64 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia.

9.5.3. Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej SPARK analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

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

Tabela 140.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia[^] (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	Przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	AEs ogółem	IND/GLY	729	79 (10,8)	1,22 (0,85; 1,74)	-	średnia#
		TIO	737	67 (9,1)			
	Z powodu SAEs	IND/GLY	729	61 (8,4)	1,26 (0,84; 1,9)	-	średnia#
		TIO	740	50 (6,8)			
	Z powodu innych niż SAEs	IND/GLY	729	18 (2,5)	1,08 (0,52; 2,24)	-	średnia#
		TIO	740	17 (2,3)			

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

[^]Wyniki zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [6]

#Analiza ITT nie zachowana

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania przez pacjentów leczenia z analizowanych powyżej powodu zdarzeń niepożądanych.

9.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 141.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Badanie	I	N	n (%)	OR* (95% CI)	NNT/NNH* (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	167 (23)	1,03 (0,80; 1,33)	-	średnia#
	TIO	737	165 (22)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

#Analiza ITT nie zachowana

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (23% vs 22%).

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 1,03 (95% CI: 0,80; 1,33). Uzyskany wynik jest niezamienny statystycznie. Autorzy publikacji podają dane, że najczęściej występujących SAEs były pogorszenia POChP, występujące u 107 (15%) pacjentów z grupy ocenianej interwencji oraz u 87 chorych (12%) z grupy kontrolnej.

Dodatkowo, w badaniu przedstawiono dane dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według *System Organ Class* występujących w czasie leczenia, jak również częstość wystąpienia u pacjentów ≥ 1 ciężkie sercowo-naczyniowego oraz mózgowo-naczyniowego zdarzenie niepożądane (CCV). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 142.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NN (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim CCV	27* (3,7)	26* (3,5)	1,05 (0,58; 1,90)	-	średnia#
Zaburzenia serca:	22 (3)	25 (3)	0,89 (0,47; 1,65)	-	średnia#
Migotanie przedsionków	6 (1)	4 (1)	1,51 (0,44; 5,24)^	-	średnia#
Zawał serca	2 (<1)	4 (1)	0,52 (0,1; 2,57)^	-	średnia#
Ostry zawał serca	1 (<1)	2 (<1)	0,52 (0,05; 4,99)^	-	średnia#
Zatrzymanie akcji serca	1 (<1)	2 (<1)	0,52 (0,05; 4,99)^	-	średnia#
Niewydolność serca	1 (<1)	4 (1)	0,25 (0,005; 2,55)	-	średnia#

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NN (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia żołądka i jelit	8 (1)	6 (1)	1,35 (0,47; 3,86)^	-	średnia#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 (1)	6 (1)	1,18 (0,40; 3,52)^	-	średnia#
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	75 (10)	54 (7)	1,45 (0,99; 2,13)	-	średnia#
Zapalenie płuc	23 (3)	24 (3)	0,97 (0,52; 1,81)	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg oddechowych	14 (2)	13 (2)	1,09 (0,47; 2,54)	-	średnia#
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	6 (1)	3 (<1)	2,03 (0,43; 12,59)	-	średnia#
Zapalenie oskrzeli	4 (1)	5 (1)	0,81 (0,22; 3,0)^	-	średnia#
Płatowe zapalenie płuc	4 (1)	0 (0)	9,15 (0,67; ∞)^^	-	średnia#
Bakteryjne infekcje dolnych dróg oddechowych	2 (<1)	1 (<1)	2,02 (0,11; 119,61)	-	średnia#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 (1)	7 (1)	1,16 (0,42; 3,2)^	-	średnia#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 (1)	2 (<1)	2,54 (0,41; 26,72)	-	średnia#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 (1)	4 (1)	1,75 (0,53; 5,73)^	-	średnia#
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	13 (2)	18 (2)	0,73 (0,32; 1,58)	-	średnia#
Nowotwór złośliwy płuc	3 (<1)	4 (1)	0,76 (0,17; 3,35)^	-	średnia#
Zaburzenia układu nerwowego	13 (2)	7 (1)	1,86 (0,77; 4,49)^	-	średnia#
Zaburzenia psychiczne	5 (1)	1 (<1)	5,08 (0,57; 240,73)	-	średnia#
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (<1)	1 (<1)	3,04 (0,24; 159,87)	-	średnia#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	114 (16)	97 (13)	1,22 (0,9; 1,66)	-	średnia#
Nasilenia objawów POChP (COPD worsening)	107 (15)	87 (12)	1,29 (0,94; 1,76)	-	średnia#
Ostra niewydolność oddechowa	7 (1)	1 (<1)	7,14 (0,91; 322,03)	-	średnia#
Niewydolność oddechowa	5 (1)	6 (1)	0,84 (0,26; 2,76)^	-	średnia#

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Duszność	5 (1)	3 (1)	1,67 (0,42; 6,7)^	-	średnia#
Odma płucna	0 (0)	1 (<1)	0,14 (0,003; 6,90)^	-	średnia#
Zaburzenia układu naczyniowego	7 (1)	10 (1)	0,71 (0,27; 1,84)^	-	średnia#

#Analiza ITT nie zachowana

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Jak wynika z wyżej przedstawionych danych, do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC wśród pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (IND/GLY) należą: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (16%) oraz infekcje i zakażenia pasożytnicze (10%). Podobną sytuację obserwujemy w grupie kontrolnej.

W przypadku wszystkich ocenianych przez autorów badania SPARK ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

9.5.5. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE oraz non-MACE)

W próbie klinicznej SPARK analizowali częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego (IND/GLY vs TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 143.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); IND/GLY vs TIO (SPARK)

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n* (%)	n* (%)			
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)					
MACE ogółem	10 (1,4)	8 (1,1)	1,25 (0,44; 3,67)	-	średnia#
Zawał serca niezakończony zgonem	4 (0,5)	2 (0,3)	2,0 (0,29; 22,16)	-	średnia#
Niestabilna dławica piersiowa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	średnia#
Udar niezakończony zgonem ¹	4 (0,5)	2 (0,3)	2,0 (0,29; 22,16)	-	średnia#
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji ²	2 (0,3)	3 (0,4)	0,66 (0,06; 5,82)	-	średnia#
Rewaskularyzacja wieńcowa (CABG lub PCI)	2 (0,3)	2 (0,3)	1,0 (0,07; 13,79)	-	średnia#
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (non-MACE)					
Non-MACE ogółem	19 (2,6)	20 (2,7)	0,96 (0,48; 1,91)	-	średnia#

Zdarzenia sercowo-naczyniowe		IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		n* (%)	n* (%)			
Migotanie/ trzepotanie przedsionków	Nowe	9 (1,2)	8 (1,1)	1,14 (0,39; 3,41)	-	średnia#
	nawracające / trwałe	6 (0,8)	16 (2,2)	0,37 (0,12; 1,01)&	75 (37; 889)	średnia#
Migotanie przedsionków	Nowe	8 (1,1)	7 (0,9)	1,14 (0,36; 3,72)	-	średnia#
	nawracające / trwałe	6 (0,8)	16 (2,2)	0,37 (0,12; 1,01)&	75 (37; 889)	średnia#
Trzepotanie przedsionków	Nowe	<1 (0,1)	<1 (0,1)	1,0 (0,01; 78,39)	-	średnia#
	nawracające / trwałe	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

¹ udar (wylew krwi do mózgu) niezakończony zgonem = *non-fatal stroke*

Obliczono metodą Peto

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

&Obliczony parametr dodatkowy RR (95% CI) = 0,38 (0,15; 0,93) wskazuje na znamienność statystyczną otrzymanego wyniku

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE) ogółem jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, a obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie. W przypadku większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie wykazują również znamienności statystycznej, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych grup (IND/GLY vs TIO).

Jedynie w przypadku nawracającego/trwałego migotania/trzepotania przedsionków oraz samego trzepotania przedsionków obliczony iloraz szans znalazł się na pograniczu znamienności statystycznej i wyniósł w obu przypadkach 0,37 (95% CI: 0,12; 1,01).

Po przeprowadzeniu dodatkowych obliczeń (obliczono parametr ryzyka względnego) wykazano istotność statystyczną analizowanych punktów końcowych na korzyść ocenianej interwencji (RR = 0,38 (95% CI: 0,15; 0,93)). Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 75 (95% CI: 37; 889) dla obu ww. punktów końcowych. Zatem lecząc 75 pacjentów IND/GLY zamiast TIO przez 64 tygodnie, można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nawracającego/trwałego migotania/trzepotania przedsionków oraz samego trzepotania przedsionków.

9.5.6. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 144.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych; IND/GLY vs TIO (SPARK)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Ogółem**	678 (93)	686 (93)	0,99 (0,65; 1,51)	-	średnia#
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	636 (87)	642 (87)	1,01 (0,74; 1,39)	-	średnia#
Bakteryjne infekcje górnych dróg układu oddechowego	132 (18)	115 (16)	1,2 (0,9; 1,59)	-	średnia#
Zapalenie nosogardzieli	98 (13)	90 (12)	1,12 (0,81; 1,54)	-	średnia#
Wirusowe infekcje górnych dróg układu oddechowego	74 (10)	75 (10)	1,0 (0,7; 1,42)	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg układu oddechowego	58 (8)	77 (10)	0,74 (0,51; 1,07)	-	średnia#
Kaszel	41 (6)	25 (3)	1,7 (1,0; 2,95)	-	średnia#
Zapalenie oskrzeli	35 (5)	30 (4)	1,19 (0,7; 2,03)	-	średnia#
Zapalenie płuc	33 (5)	34 (5)	0,98 (0,58; 1,65)	-	średnia#
Nadciśnienie	32 (4)	26 (4)	1,26 (0,72; 2,22)	-	średnia#
Ból głowy	30 (4)	40 (5)	0,75 (0,44; 1,25)	-	średnia#
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	28 (4)	28 (4)	1,01 (0,57; 1,79)	-	średnia#
Gorączka	27 (4)	24 (3)	1,14 (0,63; 2,09)	-	średnia#
Infekcje układu moczowego	27 (4)	15 (2)	1,85 (0,94; 3,78)	-	średnia#
Ból gardła	26 (4)	29 (4)	0,9 (0,51; 1,61)	-	średnia#
Ból pleców	25 (3)	36 (5)	0,69 (0,39; 1,2)	-	średnia#
Duszności	25 (3)	35 (5)	0,71 (0,4; 1,24)	-	średnia#
Grypa	23 (3)	19 (3)	1,23 (0,63; 2,41)	-	średnia#
Obrzęk obwodowy	23 (3)	17 (2)	1,38 (0,7; 2,78)	-	średnia#
Biegunka	21 (3)	15 (2)	1,43 (0,7; 3,0)	-	średnia#

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zapalenie gardła	17 (2)	10 (1)	1,74 (0,74; 4,27)	-	średnia#
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	16 (2)	10 (1)	1,63 (0,69; 4,05)	-	średnia#
Hipercholesterolemia	14 (2)	11 (1)	1,29 (0,54; 3,17)	-	średnia#
Zawroty	13 (2)	8 (1)	1,65 (0,63; 4,63)	-	średnia#
Niestrawność	13 (2)	15 (2)	0,87 (0,38; 1,98)	-	średnia#
Zapalenie żołądka	13 (2)	12 (2)	1,1 (0,46; 2,65)	-	średnia#
Ból mięśniowo-szkieletowy	13 (2)	7 (1)	1,89 (0,7; 5,64)	-	średnia#
Cukrzyca typu 2	13 (2)	6 (1)	2,21 (0,78; 7,13)	-	średnia#
Bóle stawów	12 (2)	10 (1)	1,22 (0,48; 3,17)	-	średnia#
Zapalenie zatok	12 (2)	21 (3)	0,57 (0,25; 1,23)	-	średnia#
Migotanie przedsionków	11 (2)	8 (1)	1,4 (0,51; 4,02)	-	średnia#
Kandydoza jamy ustnej	11 (2)	12 (2)	0,93 (0,37; 2,31)	-	średnia#
Nudności	10 (1)	4 (1)	2,55 (0,73; 11,18)	-	średnia#
Stłuczenia	9 (1)	5 (1)	1,8 (0,63; 5,15)^	-	średnia#
Choroba refluksowa przełyku	9 (1)	9 (1)	1,01 (0,4; 2,56)^	-	średnia#
Hiperlipidemia	9 (1)	7 (1)	1,3 (0,49; 3,49)^	-	średnia#
Ból kończyn	9 (1)	5 (1)	1,8 (0,63; 5,15)^	-	średnia#
Nieżyt nosa	9 (1)	6 (1)	1,51 (0,55; 4,19)^	-	średnia#
Ból zęba	9 (1)	6 (1)	1,51 (0,55; 4,19)^	-	średnia#
Ból górnej części brzucha	8 (1)	9 (1)	0,9 (0,35; 2,34)^	-	średnia#
Łagodny przerost gruczołu krokowego	8 (1)	6 (1)	1,35 (0,47; 3,86)^	-	średnia#
Zaparcia	8 (1)	4 (1)	2,03 (0,54; 9,26)	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg oddechowych, bakteryjne	8 (1)	4 (1)	2,03 (0,54; 9,26)	-	średnia#
Ból brzucha	7 (1)	10 (1)	0,71 (0,27; 1,84)^	-	średnia#
Ostra niewydolność oddechowa	7 (1)	1 (<1)	7,14 (0,91; 322,03)	-	średnia#
Bezsenna	7 (1)	7 (1)	1,01 (0,35; 2,9)^	-	średnia#
Wzrost płwociny	7 (1)	9 (1)	0,79 (0,29; 2,1)^	-	średnia#

**Z wyłączeniem pacjentów, którzy zmarli podczas okresu obserwacji, ale włączając zaostrzenia POChP

#Analiza ITT nie zachowana

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Zarówno wśród pacjentów leczonych IND/GLY, jak również TIO częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 93%. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 64 tyg. leczenia wynosi 0,99 (95% CI: 0,65; 1,51). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano nieznacznie niższą niż w grupie kontrolnej stosującej TIO częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u $\geq 3\%$ pacjentów): infekcje górnych dróg układu oddechowego, ból pleców, duszność. Terapia TIO związana była z nieznacznie niższymi (różnica np. o 1%) niż w grupie leczonej IND/GLY odsetkami pacjentów, u których podczas 64-tygodniowego okresu leczenia wystąpiły bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, kaszel, zapalenia oskrzeli, ból głowy, gorączka, infekcje układu moczowego, ból gardła. Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych była niska (poniżej 3%).

Obliczone dla wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

9.5.7. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA SOC

W badaniu SPARK analizowano również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie 64-tyg. leczenia pogrupowanych według MedDRA System Organ Class (SOC). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia AEs wg MedDRA SOC u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 145.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs $\geq 1,5\%$); IND/GLY vs TIO (SPARK)

AEs wg MedDRA SOC±	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	643 (88,2)	653 (88,6)	0,96 (0,69; 1,34)	-	średnia#
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	398 (54,6)	374 (50,7)	1,17 (0,95; 1,44)	-	średnia#
Zaburzenia żołądka i jelit	114 (15,6)	108 (14,7)	1,08 (0,8; 1,45)	-	średnia#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	98 (13,4)	78 (10,6)	1,31 (0,94; 1,83)	-	średnia#
Zaburzenia ogólne oraz i stany w miejscu podania	82 (11,2)	72 (9,8)	1,17 (0,83; 1,66)	-	średnia#
Zaburzenia układu nerwowego	68 (9,3)	72 (9,8)	0,95 (0,66; 1,37)	-	średnia#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53 (7,3)	49 (6,6)	1,1 (0,72; 1,68)	-	średnia#

AEs wg MedDRA SOC±	IND/GLY [N = 729]	TIO [N = 737]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu naczyniowego	52 (7,1)	44 (6,0)	1,21 (0,78; 1,88)	-	średnia#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	48 (6,6)	44 (6,0)	1,11 (0,71; 1,74)	-	średnia#
Zaburzenia serca	44 (6,0)	50 (6,8)	0,88 (0,57; 1,37)	-	średnia#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34 (4,7)	28 (3,8)	1,24 (0,72; 2,15)	-	średnia#
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	22 (3,0)	25 (3,4)	0,89 (0,47; 1,65)	-	średnia#
Zaburzenia psychiczne	22 (3,0)	27 (3,7)	0,82 (0,44; 1,51)	-	średnia#
Zaburzenia okulistyczne	19 (2,6)	24 (3,3)	0,8 (0,41; 1,53)	-	średnia#
Zaburzenia nerek i układu moczowego	18 (2,5)	19 (2,6)	0,96 (0,47; 1,94)	-	średnia#
Badania diagnostyczne	16 (2,2)	15 (2,0)	1,08 (0,5; 2,36)	-	średnia#
Zaburzenia ucha i błędnika	15 (2,1)	7 (0,9)	2,19 (0,83; 6,39)	-	średnia#
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15 (2,1)	9 (1,2)	1,7 (0,69; 4,43)	-	średnia#
Zaburzenia krwi i układ limfatyczny	13 (1,8)	13 (1,8)	1,01 (0,43; 2,39)	-	średnia#
Zaburzenia wątrobowe	12 (1,6)	10 (1,4)	1,22 (0,48; 3,17)	-	średnia#

#Analiza ITT nie zachowana

± Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie różnych kategorii systemu SOC był liczony oddzielnie w zakresie danej kategorii;

Po 64-tygodniowym okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ze zbliżoną częstością w obu grupach).

W przypadku wszystkich ocenianych przez autorów badania SPARK zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

10. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS MONOKOMPONENTY (IND, GLY) U PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP

10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne *SHINE*, w którym dla 26-tygodniowego okresu obserwacji porównano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg (IND/GLY) z tiotropium, indakaterolem (IND), glikopironium (GLY) oraz placebo (przedstawione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawiązania od umiarkowanego do ciężkiego (*SHINE*). Dane dotyczące porównania IND/GLY vs TIO zostały opisane w rozdziale 8. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione wyniki dla porównań:

- IND/GLY vs IND;
- IND/GLY vs GLY.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *SPARK* przedstawiono w Rozdziale 8.1 (Tabela 59).

Włączone do analizy badanie *SHINE* cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów (dotyczy porównań IND/GLY vs monokomponenty). W badaniu *SHINE* losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji. Analizowana próba kliniczna jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również, glikopironium, indakaterol oraz placebo były podawane za pomocą inhalatora *Breezhaler*. Natomiast tiotropium podawane było bez zachowania zaślepienia (*open-label*).

Przeływ pacjentów oraz definicje poszczególnych zbiorów danych do analizy statystycznej w badaniu *SHINE*, od momentu randomizacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 146.
Przeływ pacjentów w badaniach włączonych do analizy; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>SHINE</i>		
	IND/GLY [n (%)]	IND [n (%)]	GLY [n (%)]
Pacjenci rozlosowani do grup (<i>randomized</i>)	475 (100)	477 (100)	475 (100)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (<i>analyzed</i>) – FAS i <i>safety set</i>	474 (99,8)*	476 (99,8)*	473 (99,6)*

Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (completed)	437 (92,0)	421 (88,3)	422 (88,8)
Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (discontinued)	38 (8,0)	56 (11,7)	53 (11,2)

* populacje FAS i *safety set* obejmowały tę samą grupę pacjentów

W badaniu podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku – w ocenie skuteczności analizowanych zgodnie z wynikiem randomizacji (populacja FAS - *full analysis set*), a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywiście przyjmowanym leczeniem (*safety set*). Definicje populacji FAS i *safety set* w obu badaniach były zbieżne.

Z populacji FAS i *safety set*, z powodu nieotrzymania ani jednej dawki leku, wyłączono tylko 4 pacjentów w badaniu *SHINE*, zatem można stwierdzić, że populacje te praktycznie pokrywały się z populacją ITT (pacjentów poddanych randomizacji). Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (*available case analysis*)⁸ – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

W badaniu podano wyniki po 12 tyg. leczenia, a następnie po 26 tygodniach. Należy podkreślić, że w badaniu *SHINE* średnie dla grup i średnie różnice międzygrupowe wyznaczano dokonując korekty różnic wyjściowego poziomu niektórych zmiennych, jako tzw. *least square means* (LSM). Oszacowanie LSM polega na podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic ze wszystkich grup podziału.

10.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *SHINE* przedstawiono w analizie głównej niniejszego raportu. Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *SHINE* dla grupy IND/GLY oraz GLY, IND przedstawiono poniżej.

⁸ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org [Dostęp w dniu 9.12.2013]

Tabela 147.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE)

Parametr		SHINE (II A)		
		IND/GLY	IND	GLY
Liczebność populacji†, N		474	476	473
Średni wiek w latach (SD)		64,0 (8,9)	63,6 (8,8)	64,3 (9,0)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	362 (76,4)	354 (74,4)	365 (77,2)
	Kobiety	112* (23,6*)	122* (25,6*)	108* (22,8*)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	321 (67,7)	332 (69,7)	315 (66,6)
	Azjatycka	140 (29,5)	131 (27,5)	137 (29,0)
	Inna	13 (2,7)	13 (2,7)	21 (4,4)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		6,0 (5,5)	6,3 (5,6)	6,5 (5,8)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	282 (59,5)	292 (61,3)	284 (60,0)
	Aktualni palacze	192 (40,5)	184 (38,7)	189 (40,0)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	313 (66,0)	294 (61,8)	298 (63,0)
	Ciężki	161 (34,0)	182 (38,2)	173 (36,6)
Pacjenci stosujący wGKS w momencie włączenia do badania, (%)		268 (56,5)	269 (56,5)	274 (57,9)
Zaostrzenia POChP w historii choroby^, n (%)	0	352 (74,3)	348 (73,1)	346 (73,2)
	1	94 (19,8)	106 (22,3)	91 (19,2)
	≥ 2	28 (5,9)	22 (4,6)	36 (7,6)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,7 (13,2)	54,9 (12,9)	55,1 (13,4)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		20,4 (16,8)	20,5 (16,8)	20,0 (17,6)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		49,1 (10,1)	48,4 (10,6)	48,2 (10,9)

† Populacje FAS i safety set (w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Zaostrzenie POChP występujące w ciągu roku przed skryningiem pacjentów do badania

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

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

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że nie stwierdzono znaczących różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami.

10.3. Charakterystyka interwencji

Pacjentów w stosunku 2:2:2:1 poddano procesowi randomizacji m.in. do grupy: indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę (IND/GLY);

indakaterolu 150 µg/dobę (IND), glikopironium 50 µg/dobę (GLY) oraz placebo (nie stanowi przedmiotu analizy; przedstawione dodatkowo w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki porównywanych interwencji.

Tabela 148.
Charakterystyka interwencji (SHINE)

Badanie	Interwencja (I)	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
SHINE (II A)	IND/GLY	indakaterol/glikopironium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	26 tyg.^
	IND	indakaterol 150 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	
	GLY	glikopironium 50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	

^plus 30 dni okresu *follow-up* po ostatniej wizycie

Uczestnicy badania *SHINE* przerywali dotychczasowe podtrzymujące leczenie POChP lekami długodziałającymi przed rozpoczęciem fazy *run-in* - co najmniej 7 dni wcześniej w przypadku leków z grup LAMA i indakaterolu (LABA) oraz 48 godz. wcześniej w przypadku innych LABA i kombinacji LABA/wGKS. Niedozwolona była zmiana dawki lub schematów dawkowania porównywanych leków (IND/GLY lub IND lub GLY), z wyjątkiem przypadków, u których czasowo wstrzymano stosowanie leku z powodu działań niepożądanych (w tym zaostrzeń POChP). Jako lek ratunkowy pacjenci mogli stosować salbutamol/albuterol z inhalatora pMDI. Ponadto w czasie trwania badania *SHINE* dozwolone było, pod określonymi warunkami, stosowanie leków z grupy SSRI, inaktywowanych szczepionek, wziewnych i donosowych kortykosteroidów oraz antagonistów receptora H1.

10.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *SHINE* zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej w zakresie wszystkich czterech obszarów skuteczności leczenia stabilnej POChP, wyodrębnionych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- Oceny funkcji płuc (parametry spirometryczne): FEV₁ i FVC;
- Kontroli objawów choroby: zmniejszenie duszności w skali TDI, zużycie leków ratunkowych, ocena objawów choroby przez pacjenta: dni bez objawów choroby;
- Jakości życia i ogólnej satysfakcji z leczenia: jakość życia w skali SGRQ;
- Redukcji ryzyka: ciężkie i umiarkowane zaostrzenia POChP.

Dla najważniejszych parametrów funkcji płuc (*trough* FEV₁), oceny kontroli duszności (TDI) i zmiany jakości życia (SGRQ) dostępne były dane w zakresie występowania poprawy istotnej klinicznie.

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 149.
Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Punkt końcowy	SHINE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Parametry spirometryczne		
Natężona objętość wydechowa pierwszo – sekundowa (FEV₁)	<p>Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trough</i> FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką), uśredniano wartość FEV₁ zmierzoną 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min. po ostatniej dawce leku [L]. Poziom wyjściowy mierzono w pierwszym i drugim dniu badania. • AUC FEV₁ - standaryzowane pole pod krzywą dla FEV₁ w przedziałach czasowych: 0 - 4, 0 - 12, 12 - 24 i 0 - 24 godzin po dawce [L] • <i>Peak</i> FEV₁ - wartość szczytowa [L] • FEV₁ w zdefiniowanych punktach czasowych: 5 min. i 2 godz. po dawce [L] • Poprawa <i>trough</i> FEV₁ >100 i >200 ml (minimalna poprawa istotna klinicznie względem TIO: 40 ml). 	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC)	<p>Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenie podlegały parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trough</i> FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L]. <p>Poziom wyjściowy mierzono w pierwszym i drugim dniu badania.</p>	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI focal score)	<p>Zmianę nasilenia duszności oceniano za pomocą przeprowadzanego przez przeszkolonego oceniającego badania kwestionariuszowego z zastosowaniem skali <i>Transition Dyspnoea Index</i> (TDI focal score).</p> <p>Skala TDI pozwala na ocenę różnic względem wartości wyjściowej (zmiana nasilenia duszności). Obejmuje 3 domeny, każda punktowana od -3 (znaczne pogorszenie) do +3 (znaczna poprawa), dając wynik ogólny w zakresie od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej. Minimalną różnicę istotną klinicznie zdefiniowano jako 1 punkt.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnią zmianę nasilenia duszności w przyjętych okresach obserwacji. • Wystąpienie poprawy istotnej klinicznie i większej (≥1, ≥2 i ≥3 pkt). 	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)
Jakość życia (SGRQ)	<p>Jakość życia oceniano za pomocą samodzielnie wypełnianego przez pacjenta kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ).</p> <p>Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceny jakości życia, zawierającym 51 pytań w 3 domenach: objawy, aktywność oraz wpływ choroby na fizyczne i psychiczne funkcjonowanie pacjenta. Możliwy wynik zawiera się w zakresie 0-100 pkt; im wyższy wynik tym większe ograniczenie jakości życia.</p> <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnią jakość życia w przyjętych okresach obserwacji. • Odsetki pacjentów, u których wystąpiła różnica istotna klinicznie (≥4 pkt) i większa (≥8 pkt). 	MD* (95% CI), OR (95% CI), istotność statystyczna (p)

Punkt końcowy	SHINE (II A)	
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
Stosowanie leczenia doraźnego (rescue medication)	Liczba wziewów leków ratunkowych, stosowanych do leczenia objawów POChP, była rejestrowana przez pacjentów w elektronicznych dzienniczkach. Oceniono: • Zmianę średniej liczby wziewów leków ratunkowych w okresach 1-12 i 1-36 tygodnia względem wartości wyjściowej: dobowo, w ciągu dnia, w ciągu nocy. • Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych (cały okres leczenia w badaniu).	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
Dni bez objawów choroby	Uczestnicy badania prowadzili elektroniczne dzienniczki, w których codziennie rejestrowali występowanie objawów choroby. Oceniono: odsetek nocy bez przebudzenia, odsetek dni bez dziennych objawów choroby oraz odsetek dni, w których choroba nie zakłócała życiowej aktywności pacjenta, w 26 tyg. obserwacji.	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
Ryzyko zaostrzeń		
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP	Ciężkie zaostrzenie POChP zdefiniowano jako zaostrzenie wymagające hospitalizacji. Umiarkowane zaostrzenie POChP zdefiniowano jako zaostrzenie wymagające systemowego leczenia kortykosteroidami i/lub antybiotykami, bez hospitalizacji. Oceniono: • Odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie (oraz odrębnie: ciężkie i umiarkowane) w 26 tyg. obserwacji. • Czas do wystąpienia zaostrzenia (ciężkiego i umiarkowanego - odrębnie). • Średnie roczne liczby zaostrzeń (ciężkich i umiarkowanych, ciężkich, umiarkowanych).	OR (95% CI), HR (95% CI), rr (95% CI)

† w analizie klinicznej – raportowano wynik dostępny w materiałach źródłowych, a w przypadku jego braku – obliczony na podstawie innych dostępnych danych; * LSM

W publikacji *Bateman 2013 (SHINE)* wyniki dotyczące zaostrzeń raportowano wyłącznie w ramach oceny bezpieczeństwa, dokładniejsze dane dostępne były w pozostałych (niepublikowanych) źródłach.

Interpretując przedstawione w niniejszej analizie wyniki badania *SHINE* należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia dotyczące ekstrakcji danych i oceny różnic pomiędzy grupami interwencyjnymi (związane z ograniczeniami wynikającymi ze sposobu przedstawienia danych):

- W publikacji *Bateman 2013 (SHINE)* nie zaprezentowano wyników w postaci średnich dla grup z miarą rozrzutu lub różnicy z miarą rozrzutu dla poszukiwanych porównań (najczęściej podawano tylko informację o istotności statystycznej a dla wybranych punktów końcowych – punktowy estymator różnicy). Wspomniane różnice dla większości punktów końcowych były dostępne w źródle dodatkowym – [9]. W przypadku braku poszukiwanych różnic także w źródłach dodatkowych, na potrzeby niniejszej analizy różnice IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY obliczano na podstawie podanych różnic IND/GLY vs placebo, IND vs placebo oraz GLY vs placebo, za pomocą formuł zawartych w arkuszu kalkulacyjnym. Ze względu na korzystanie z liczb podanych w zaokrągleniach uzyskane

w ten sposób punktowe estymatory różnic mogą wykazywać nieznaczne rozbieżności z wynikami podawanymi w publikacji; każdorazowo weryfikowano, czy uzyskane 95% przedziały ufności wokół różnic są zgodne z wnioskami autorów z obliczeń własnych w zakresie istotności statystycznej – nie odnotowano jakichkolwiek rozbieżności w tym zakresie.

- W badaniu wszystkie średnie dla grup i średnie różnice obliczono w modelu efektów stałych, z uwzględnieniem wyjściowego poziomu FEV_1 oraz poziomu FEV_1 przed i po inhalacji salbutamolu i ipratropium jako kowariantów – jako LSM (*least square means*), a nie jako średnie arytmetyczne. Zastosowanie takiej metodyki umożliwia zrównoważenie wpływów wyników poszczególnych ośrodków na wartość średniej.
- Pomimo deklarowanej w badaniu analizy skuteczności w populacji FAS (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku), niektóre dane dotyczące liczebności analizowanych pacjentów w publikacji w tabelach i wykresach odbiegają od deklarowanych liczebności populacji FAS. Z uwagi na brak możliwości rozstrzygnięcia, jaka liczebność próby została ostatecznie uwzględniona w analizie statystycznej przez autorów badania, w tabelach z raportowanymi wynikami przytaczano liczebności grup podane w dostępnych źródłach bezpośrednio w tabeli/na wykresie pokazującym wyniki dla danego punktu końcowego. W przypadku braku informacji o liczebności próby dla analizowanego punktu końcowego przyjmowano założenie, że obliczeń dokonano w populacji FAS.
- Wyniki dla grup i różnice w tabelach analizy podawano w zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku, niemniej należy mieć na uwadze, że w przypadku dostępności dokładniejszych danych, w obliczeniach własnych (w tym w metaanalizach) używano liczb o największej dostępnej dokładności.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

10.4.1. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1)

10.4.1.1. Różnice wyników końcowych

W badaniu włączonym do porównań IND/GLY vs GLY oraz IND/GLY vs IND oceniono końcowe wartości *trough* (*pre-dose*) FEV_1 , w najdłuższym okresie obserwacji dla włączonego badania (tj. po 26 tyg.) oraz w pośrednich punktach obserwacji. Oceniono ponadto: wartości końcowe AUC FEV_1 pomiędzy punktami czasowymi 0-4 godz., 0-12 godz., 12-24 godz. oraz 0-24 godz. po dawce; końcową szczytową wartość FEV_1 oraz końcowe wyniki pomiarów FEV_1 w 5. minucie i 2. godzinie po dawce leku (wymienione wyniki podano wyłącznie w 26-tygodniowym okresie obserwacji).

Tabela 150.

Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FEV₁; po 12-26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
Trough (pre-dose) FEV₁					
SHINE (II A)	Trough FEV₁ po 12 tyg.	IND/GLY	474†	0,08 (0,06; 0,1), p<0,001^	średnia#
		IND	476†		
		IND/GLY	474†	0,11 (0,09; 0,13), p<0,001^	średnia#
		GLY	473†		
	Trough FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	442††	0,07 (0,05; 0,10)^^, p<0,001^	średnia#
		IND	435††		
		IND/GLY	442††	0,09 (0,06; 0,11)^^, p<0,001^	średnia#
		GLY	424††		
AUC FEV₁ pomiędzy różnymi punktami czasowymi					
SHINE (II A)	AUC_{0-4h} FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	433	0,11 (0,08; 0,14) [£] , p<0,001^	średnia#
		IND	418		
		IND/GLY	433	0,14 (0,11; 0,17) [£] , p<0,001^	średnia#
		GLY	412		
	AUC_{0-12h} FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	60††	0,13 (0,06; 0,19) [£] , p<0,001^	średnia#
		IND	55††		
		IND/GLY	60††	0,13 (0,06; 0,19) [£] , p<0,001^	średnia#
		GLY	58††		
	AUC_{12-24h} FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	60††	0,1 (0,04; 0,16), p = 0,004^	średnia#
		IND	55††		
		IND/GLY	60††	0,1 (0,05; 0,15), p = 0,004^	średnia#
		GLY	58††		
	AUC_{0-24h} FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	60††	0,11 (0,05; 0,18) [£] , p<0,001^	średnia#
		IND	55††		
		IND/GLY	60††	0,11 (0,05; 0,18) [£] , , p<0,001^	średnia#
		GLY	58††		
Szczytowa wartość FEV₁ (peak FEV₁)					
SHINE (II A)	Szczytowa wartość FEV₁ po 26 tyg.	IND/GLY	474	0,12 (0,1; 0,14), p<0,001^	średnia#
		IND	476		
		IND/GLY	474	0,13 (0,11; 0,15), p<0,001^	średnia#
		GLY	473		
FEV₁ – pomiary w różnych punktach czasowych po dawce					
SHINE (II A)	FEV₁ 5 min. po dawce po 26 tyg.	IND/GLY	474	-	-
		IND	476		
		IND/GLY	474	0,13 (b.d.)^^, p<0,001^	średnia#
		GLY	473		

Badanie	Parametr	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
	FEV ₁ 2 godz. po dawce po 26 tyg.	IND/GLY	474	0,17 (0,1; 0,24), p<0,001 [^]	średnia#
		IND	476		
		IND/GLY	474	0,15 (0,08; 0,22), p<0,001 [^]	średnia#
		GLY	473		

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM

† Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

†† Liczebność wg załącznika do publikacji (Appendix 1, Figure 3), brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

‡ Wyniki podane dla podgrupy pacjentów, u których wykonano spirometrię seryjną [9]

Analiza ITT nie zachowana

[^] Różnica istotna statystycznie

^{^^} Obliczone przez autorów badania SHINE

[£] Różnice obliczone przez autorów badania, podane w [9]; w tabeli zachowano określenia punktów końcowych podane w publikacji Bateman 2013 [8], a w źródle, z którego zaczerpnięto wartości różnic, punkty końcowe zdefiniowano dokładniej, jako AUC pomiędzy, odpowiednio 5 min. a 4 godz., 5 min. a 12 godz. oraz 5 min. a 23 godz. i 45 min. [9]

W przypadku badania SHINE uzyskane pomiędzy ocenianymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs GLY oraz IND/GLY vs IND) różnica w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przy najniższym stężeniu leku dla 12- oraz 26-tygodniowego okresu leczenia są istotne statystycznie (p<0,001). A zatem, potwierdzono założoną hipotezę *superioroty*, wskazując na wyższość ocenianej interwencji IND/GLY nad monokomponentami: IND, GLY.

Leczenie IND/GLY wykazało istotnie większą skuteczność nad monokomponentami także w zakresie wszystkich pozostałych parametrów FEV₁ ocenionych w badaniu SHINE jako średnie wartości końcowe po 26 tygodniach leczenia: AUC_{0-4h} FEV₁, AUC_{0-12h} FEV₁, AUC_{12-24h} FEV₁, AUC_{0-24h} FEV₁, szczytowa wartość FEV₁ oraz FEV₁ mierzona 5 min. i 2 godz. po dawce.

10.4.1.2. Różnice zmian względem wartości początkowej

W badaniu SHINE oceniono również zmianę (wzrost wartości) *trough* FEV₁, jakie zachodziły w przyjętych okresach obserwacji względem wartości wyjściowych. Dostępne dane nie były jednak kompletne oraz nie umożliwiają oceny istotności statystycznej różnic. Różnice dostępne lub możliwe do obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 151.

Różnice średnich zmian *trough* FEV₁ i FEV₁ 30 i 60 min. po dawce względem wartości wyjściowych, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI), p	GRADE
Zmiana ilościowa <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej [L]				
SHINE (II A)	IND/GLY	474 [†]	0,08 (b.d.), b.d.	średnia#
	IND	476 [†]		
	IND/GLY	474 [†]	0,09 (b.d.), b.d.	średnia#
	GLY	473 [†]		
Zmiana procentowa <i>trough</i> FEV₁ względem wartości wyjściowej [%]				
SHINE (II A)	IND/GLY	474 [†]	7,60 (b.d.), b.d.	średnia#
	IND	476 [†]		

Badanie	Interwencja	N	MD* (95% CI), p	GRADE
	IND/GLY	474†	8,2 (b.d.), b.d.	średnia#
	GLY	473†		

* Wszystkie średnie to LSM

^ Różnica istotna statystycznie

† Dane uzupełniane metodą LOCF

#Analiza ITT nie zachowana

Zarówno w porównaniu IND/GLY vs IND, jak również w IND/GLY vs GLY większą poprawę *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej odnotowano u leczonych IND/GLY (0,16 litra, +15,3%), niż odpowiednio IND (0,08 litra, +7,7%) czy GLY (0,07 litra, +7,1%). W badaniu nie podano istotności statystycznej różnic tego parametru (ani nie było możliwa ich ocena na podstawie dostępnych danych).

10.4.1.3. Poprawa *trough* FEV₁ istotna klinicznie

W ramach analizy *post hoc* w badaniu SHINE porównano proporcje pacjentów, u których po 26 tygodniu leczenia obserwowano znaczną poprawę *trough* FEV₁ względem wartości wyjściowej: o >100 lub >200 ml. Różnicę minimalnie istotną klinicznie (MCID) dla wykazania wyższości względem monokomponentów ocenianego leku (IND i GLY w monoterapiach) zdefiniowano jako 60 ml (1/2 MCID dla porównania z placebo). Ostatecznie pokazane wyniki dotyczą różnic jeszcze większych (korzystniejszych) niż MCID określona dla aktywnych komparatorów (poprawa >100 ml), jak i MCID dla placebo (poprawa >200 ml).

Tabela 152.

Częstość uzyskiwania poprawy *trough* FEV₁ >100 i >200 ml po 26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa FEV₁ >100 ml							
SHINE (II A)	IND/GLY	474†	305 (64,3)	2,1 (1,61; 2,75)	1,39 (1,24; 1,57)	6 (5; 9)	średnia#
	IND	476†	220 (46,2)				
	IND/GLY	474†	305 (64,3)	2,38 (1,82; 3,12)	1,49 (1,32; 1,69)	5 (4; 7)	średnia#
	GLY	473†	204 (43,2)				
Poprawa FEV₁ >200 ml							
SHINE (II A)	IND/GLY	474†	189 (39,8)	1,86 (1,4; 2,48)	1,52 (1,26; 1,83)	8 (6; 14)	średnia#
	IND	476†	125 (26,2)				
	IND/GLY	474†	189 (39,8)	2,11 (1,58; 2,83)	1,67 (1,38; 2,03)	7 (5; 10)	średnia#
	GLY	473†	113 (23,8)				

† Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

* Obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji

^ Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

Szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy *trough* FEV₁, wielkości >100 lub >200 ml, po 26

tygodniach leczenia IND/GLY była istotnie, ok. dwukrotnie wyższa, niż po leczeniu monokomponentami (IND, GLY). Oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

10.4.2. Natężona pojemność życiowa (FVC)

W badaniu *SHINE* oceniono końcowe wartości *trough* (*pre-dose*) FVC, w 12- oraz 26-tygodniowym okresie obserwacji. W doniesieniach z badania *SHINE* opis wyników był niekompletny - podano jedynie informacje o istotności statystycznej różnic.

Tabela 153.

Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FVC, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	MD* [L] (95% CI), p	GRADE
<i>Trough</i> (<i>pre-dose</i>) FVC					
<i>SHINE</i> (II A)	12 tygodni	IND/GLY	474†	b.d. (b.d.)**; p<0,001^	średnia#
		IND	476†		
	26 tygodni	IND/GLY	474†	b.d. (b.d.)**; p<0,001^	średnia#
		GLY	473†		
		IND/GLY	474†		średnia#
		IND	476†		
IND/GLY	474†	b.d. (b.d.)**; p<0,001^	średnia#		
GLY	473†				

* Wszystkie średnie z badania *SHINE* to LSM

** Wyniki przedstawiono wyłącznie na wykresie

† Populacja FAS, brakujące dane uzupełniane metodą LOCF

#Analiza ITT nie zachowana

^ Różnica istotna statystycznie

W badaniu *SHINE* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IND/GLY względem indakaterolu oraz glikopirionium w średnich końcowych FVC po 12. i 26. tygodniu leczenia.

10.4.3. Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI *focal score*)

Zmiany nasilenia duszności w skali TDI (*focal score*) oceniono w badaniu *SHINE*, w 12. i 26. tygodniu obserwacji (porównywano średnie wyniki końcowe w TDI, przy czym wynik w TDI oznacza poprawę lub pogorszenie objawów w zdefiniowanym okresie).

Tabela 154.

Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI focal score) po 12 i 26 tygodniu leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia* (SE)	MD* [pkt] (95% CI), p	GRADE
SHINE (II A)	12 tygodni	IND/GLY	474†	2,44 (0,16)	0,26 (-0,11; 0,62) ^{^^} , p=0,164	średnia#
		IND	476†	2,18 (0,16)		
		IND/GLY	474†	2,44 (0,16)	0,41 (0,04; 0,77) ^{^^} p<0,001 [^]	średnia#
		GLY	473†	2,04 (0,16)		
	26 tygodni	IND/GLY	474†	2,72 (0,17)	0,26 (-0,11; 0,63) ^{^^} p=0,175	średnia#
		IND	476†	2,47 (0,17)		
		IND/GLY	474†	2,72 (0,17)	0,21 (-0,17; 0,58) ^{^^} p=0,283	średnia#
		GLY	473†	2,52 (0,17)		

* LSM

† Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF

^{^^} Obliczone przez autorów badania [9]

[^] Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana

W badaniu *SHINE* istotnie statystycznie większą średnią poprawę w zakresie nasilenia duszności (TDI focal score) odnotowano u pacjentów leczonych IND/GLY jedynie w porównaniu z GLY w 12. tygodniu obserwacji.

10.4.3.1. Wystąpienie istotnej klinicznie poprawy nasilenia duszności

W badaniu *SHINE* oceniono również proporcje pacjentów, u których po 26 tygodniach leczenia wystąpiła poprawa nasilenia duszności (TDI focal score) istotna klinicznie: co najmniej minimalna poprawa istotna klinicznie (MCID, tj. ≥ 1 pkt.) oraz dwu- lub trzykrotnie większa od MCID.

Minimalna poprawa istotna klinicznie według TDI została zdefiniowana w 3 podgrupach:

- Łagodna (*mild*) poprawa istotna klinicznie wg TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 1 lub więcej punktów (TDI ≥ 1 pkt.);
- Umiarkowana (*moderate*) poprawa istotna klinicznie wg TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 2 lub więcej punktów (TDI ≥ 2 pkt.);
- Znaczna (*major*) poprawa istotna klinicznie wg TDI, definiowana jako zmiana w wyniku TDI o 3 lub więcej punktów (TDI ≥ 3 pkt.).

Tabela 155.

Częstość uzyskiwania klinicznie istotnej (≥ 1 pkt) i większej (≥ 2 i ≥ 3 pkt) poprawy nasilenia duszności (TDI focal score) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI), p	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa ≥ 1 punktu TDI (co najmniej minimalna poprawa istotna klinicznie)							
SHINE (II A)	IND/GLY	439†	299 (68,1)	1,13 (0,81; 1,58) ^{^^} , p=0,458	-	-	średnia#
	IND	440†	284 (64,6)				
	IND/GLY	439†	299 (68,1)	1,12 (0,81; 1,57) ^{^^} , p=0,489	-	-	średnia#
	GLY	424†	270 (63,7)				
Poprawa ≥ 2 punkty TDI (co najmniej umiarkowana poprawa istotna klinicznie)							
SHINE (II A)	IND/GLY	439†	276* (62,9)	1,15 (0,87; 1,52)	-	-	średnia#
	IND	440†	262* (59,6)				
	IND/GLY	439†	276* (62,9)	1,16 (0,87; 1,53)	-	-	średnia#
	GLY	424†	252* (59,4)				
Poprawa ≥ 3 punkty TDI (znacząca poprawa istotna klinicznie)							
SHINE (II A)	IND/GLY	439†	249* (56,7)	1,13 (0,86; 1,49)	-	-	średnia#
	IND	440†	236* (53,6)				
	IND/GLY	439†	249* (56,7)	1,13 (0,85; 1,49)	-	-	średnia#
	GLY	424†	228* (53,8)				

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^{^^}Obliczone przez autorów badania [9]

#Analiza ITT nie zachowana

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

Wszystkie obliczone ilorazy szans uzyskania istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności (≥ 1 , ≥ 2 lub ≥ 3 punktów w skali TDI focal score) są nieistotne statystycznie, wskazując na brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.4.4. Jakość życia (SGRQ)

10.4.4.1. Różnice wyników końcowych

Średnie końcowe wyniki oceny jakości życia w skali SGRQ oceniono w badaniu *SHINE* po 12 i 26 tyg. obserwacji. Lepszą jakość życia oznacza niższy wynik w skali SGRQ.

W tabeli poniżej wartości średnich dla grup i SE/SD zostały podane z zaokrągleniem do dwóch miejsc po przecinku. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 156.

Różnice średnich końcowych wyników oceny jakości życia (SGRQ), po 12, 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [pkt], p	GRADE		
SHINE (II A)	12 tyg.	IND/GLY	448†	37,56 (0,66)	-0,98 (-2,52; 0,56) ^{^^} p=0,211	średnia#		
		IND	446†	38,55 (0,66)				
	26 tyg.	IND/GLY	448†	37,56 (0,66)	-1,84 (-3,38; -0,29) ^{^^} p=0,020 [^]	średnia#		
		GLY	441†	39,40 (0,66)				
		IND/GLY	441†	37,01 (0,68)			-1,09 (-2,68; 0,50) ^{^^} p=0,179	średnia†
		IND	443†	38,01 (0,68)				
IND/GLY	441†	37,01 (0,68)	-1,18 (-2,78; 0,42) ^{^^} p=0,149	średnia#				
GLY	430†	38,19 (0,69)						

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

* Wszystkie średnie z badania to LSM

[^] Różnica istotna statystycznie

^{^^} Wynik obliczony przez autorów badania

Analiza ITT nie zachowana

Wszystkie różnice końcowych wyników w skali oceny jakości życia SGRQ były korzystne dla IND/GLY względem monokomponentów, ale jedynie różnica względem GLY po 12 tyg. uzyskała znamienność statystyczną. W przypadku porównania IND/GLY vs IND dla 12 tyg. obserwacji oraz obu porównana dla 26 tyg. obserwacji szeroki przedział ufności obejmował wartość 0.

10.4.4.2. Różnice zmian względem wartości początkowej

Na podstawie danych dostępnych w badaniu *SHINE* (wartości wyjściowe dla grup, wartości końcowe, błędy standardowe) obliczono różnice wielkości zmian jakości życia w 12- oraz 26-tyg. okresie obserwacji względem wartości wyjściowych.

Tabela 157.
Różnice średnich zmian jakości życia (SGRQ) względem wartości wyjściowych po 12 i 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	MD* (95% CI) [pkt], p	GRADE
SHINE (II A)	12 tyg.	IND/GLY	448†	-1,29 (-4,29; 1,71), p>0,05	średnia#
		IND	446†		
		IND/GLY GLY	448† 441†	-0,96 (-4,01; 2,09), p>0,05	średnia#
	26 tyg.	IND/GLY	441†	-1,1 (-4,14; 1,94)**, p>0,05	średnia#
		IND	443†		
		IND/GLY GLY	441† 430†	-0,21 (-3,33; 2,91)^^^, p>0,05	średnia#

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

* Wszystkie średnie z badania to LSM

** W powyższej tabeli podano różnice obliczone na podstawie danych *baseline* i w okresie obserwacji dla grup IND/GLY i TIO dostępnych w [9]; po odjęciu średnich zmian podanych przez autorów w publikacji *Bateman 2013* (Appendix, Figure. 6) otrzymuje się nieco inną różnicę: różnicę 1,44 punktu, ale nie podano miar rozrzutu wokół zmiany, umożliwiającą wykonanie obliczeń statystycznych

^^ W powyższej tabeli podano różnice obliczone na podstawie danych *baseline* i w okresie obserwacji dla grup IND/GLY i TIO dostępnych w [9]; po odjęciu średnich zmian podanych przez autorów w publikacji *Bateman 2013* (Appendix, Figure. 6) otrzymuje się nieco inną różnicę: różnicę 1,12 punktu, ale nie podano miar rozrzutu wokół zmiany, umożliwiającą wykonanie obliczeń statystycznych

Analiza ITT nie zachowana

Wszystkie różnice zmian wyników w skali oceny jakości życia SGRQ były korzystne dla IND/GLY względem monokomponentów IND oraz GLY, ale żadna różnica nie spełniła kryterium istotności statystycznej (szeroki przedział ufności obejmował wartość 0).

10.4.4.3. Poprawa jakości życia istotna klinicznie

W badaniu *SHINE* oceniono proporcje pacjentów, u których w okresie obserwacji nastąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia w skali SGRQ (zmniejszenie wyniku o ≥ 4 punkty), jak również proporcje pacjentów, u których uzyskano poprawę dwukrotnie większą od MCID, tj. o ≥ 8 punktów w skali SGRQ.

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

Tabela 158.
Częstość uzyskiwania istotniej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

I	N†	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa o ≥ 4 punkty SGRQ						
IND/GLY	441	281 (63,7)	1,03 (0,76; 1,38)^^^, p=0,853	-	-	średnia#
IND	443	279 (63,0)				
IND/GLY	441	281 (63,7)	1,18 (0,88; 1,60)^^^ p=0,276	-	-	średnia#

I	N†	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Poprawa o ≥4 punkty SGRQ						
GLY	430	260 (60,5)				
Poprawa o ≥8 punktów SGRQ						
IND/GLY	441	226* (51,3)	1,08 (0,83; 1,42)	-	-	średnia#
IND	443	218* (49,2)				
IND/GLY	441	226* (51,3)	1,46 (1,11; 1,93), p=0,001^	1,22 (1,06; 1,42)^	11 (7; 37)^	średnia#
GLY	430	180* (41,9)				

†Brakujące dane uzupełniono metodą LOCF, ale w nie dłuższym okresie niż 14 tygodni od ostatniego dostępnego wyniku; nie przenoszono wyniki pomiaru w dniu 1

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Wynik istotny statystycznie

#Analiza ITT nie zachowana; ^^Obliczone przez autorów badania [9]

W badaniu *SHINE* szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (≥8 punkty) w skali SGRQ po 26 tyg. leczenia była istotnie większa w grupie IND/GLY, w porównaniu z grupą GLY. Oszacowana wartość NNT [11 (95% CI: 7; 37)] na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

W przypadku pozostałych ilorazów szans nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami i wynoszą:

- Dla porównania IND/GLY vs IND: 1,03 (95% CI: 0,76; 1,38) dla poprawy SGRQ o ≥ 4 pkt. oraz 1,08 (95% CI: 0,83; 1,42) dla poprawy SGRQ o ≥ 8 pkt;
- Dla porównania IND/GLY vs GLY: 1,18 (95% CI: 0,88; 1,60) dla poprawy SGRQ o ≥ 4 pkt.

10.4.5. Stosowanie leków ratunkowych

W badaniu *SHINE* wpływ leczenia na częstość stosowania leków ratunkowych oceniono porównując różnicę pomiędzy średnimi liczbami wziewów leków ratunkowych na dobę w zdefiniowanych okresach obserwacji (1 – 12 tyg. i 1 – 26 tyg.), a wartością początkową. W badaniu *SHINE* wyróżniono ponadto zmianę w zakresie średniej liczby wziewów z podziałem na leczenie doraźne w ciągu dnia i w ciągu nocy (tylko dla 26 tygodni).

Tabela 159.

Różnice zmian (względem wartości początkowej) średnich liczb wziewów leków ratunkowych na dobę, po 12-26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Parametr (okres obserwacji)	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [wziewy], p	GRADE
Liczba wziewów ogółem (1 - 12 tyg.)	IND/GLY	420	-1,82 (0,10)	-0,36 (-0,62; -0,10)^^, p=0,007^	średnia#
	IND	420	-1,46 (0,10)		
	IND/GLY	420	-1,82 (0,10)	-0,60 (-0,86; -0,34)^^ p<0,001^	średnia#
	GLY	413	-1,22 (0,10)		

Parametr (okres obserwacji)	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [wziewy], p	GRADE
Liczba wziewów ogółem (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	419	-1,88 (0,10)	-0,30 (-0,57; -0,03) ^{^^} , p=0,027 [^]	średnia#
	IND	416	-1,57 (0,11)		
	IND/GLY	419	-1,88 (0,10)	-0,66 (-0,93; -0,39) ^{^^} p<0,01 [^]	średnia#
	GLY	403	-1,22 (0,11)		
Liczba wziewów w ciągu dnia (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	415	-1,11 (0,06)	-0,15 (-0,31; 0,00) ^{^^} , p≥0,05¥	średnia#
	IND	410	-0,96 (0,06)		
	IND/GLY	415	-1,11 (0,06)	-0,36 (-0,51; -0,20) ^{^^} p<0,01 [^]	średnia#
	GLY	395	-0,75 (0,06)		
Liczba wziewów w ciągu nocy (1 - 26 tyg.)	IND/GLY	418	-0,78 (0,05)	-0,15 (-0,28; -0,03) ^{^^} , p=0,018 [^]	średnia#
	IND	413	-0,63 (0,05)		
	IND/GLY	418	-0,78 (0,05)	-0,31 (-0,44; -0,18) ^{^^} p<0,01 [^]	średnia#
	GLY	399	-0,48 (0,05)		

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM

[^]Różnica istotna statystycznie

^{^^}Obliczono przez autorów badania

¥ Różnica na granicy istotności statystycznej (górna granica 95% CI = 0)

Analiza ITT nie zachowana

W obu analizowanych porównaniach (IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY) pacjenci leczeni IND/GLY ograniczyli dobową częstość stosowania leków ratunkowych względem częstości wyjściowej bardziej, niż leczeni monokomponentami (IND, GLY). Prawie wszystkie różnice zmian ocenione w badaniu SHINE (dla leków doraźnych ogółem oraz odrębnie – stosowanych za dnia i w nocy; w okresie 12 i 26 tygodni) były istotnie statystyczne (na granicy istotności była jedynie różnica dotycząca liczby wziewów w ciągu dnia dla porównania IND/GLY vs IND).

10.4.5.1. Dni bez stosowania leków ratunkowych – różnice wyników końcowych

W badaniu SHINE oceniono odsetek dni w okresie obserwacji bez stosowania leków ratunkowych po 26 tyg. leczenia, jednak w innych okresach obserwacji (w badaniu SHINE – do 26 tygodnia, w badaniu ARISE – do 52 tygodnia).

Tabela 160.

Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [p.p.], p	GRADE
SHINE (II A)	IND/GLY	418	47,09 (1,75)	2,28 (-2,09; 6,65) ^{^^} , p=0,307	średnia#
	IND	411	44,81 (1,76)		
	IND/GLY	418	47,09 (1,75)	9,35 (4,94; 13,76) ^{^^} p<0,01 [^]	średnia#
	GLY	397	37,74 (1,79)		

* Wszystkie średnie z badania SHINE to LSM

[^] Różnica istotna statystycznie

^^ Obliczono przez autorów badania
Analiza ITT nie zachowana

Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych był istotnie statystycznie, o ok. 9 punktów procentowych, wyższy w grupach leczonych IND/GLY niż GLY po 26-tygodniowym okresie leczenia. Natomiast w przypadku porównania ocenianej interwencji z indakaterolem nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ocenie omawianego punktu końcowego.

10.4.6. Dni bez objawów choroby (dzienniczki pacjenta)

W badaniu SHINE oceniono wpływ leczenia na objawy choroby odczuwalne przez pacjenta na podstawie prowadzonych przez pacjentów elektronicznych dzienniczków. Oceniono: odsetek nocy bez przebudzenia, odsetek dni bez dziennych objawów choroby oraz odsetek dni, w których choroba nie zakłócała życiowej aktywności pacjenta (na podstawie codziennej rejestracji w dzienniczku elektronicznym) – po 26 tygodniach leczenia.

Tabela 161.

Różnice odsetków dni bez objawów (noce bez przebudzenia, dni bez objawów dziennych, dni niezakłóconej aktywności życiowej) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Parametr	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD* (95% CI) [p.p.], p	GRADE
Odsetek nocy bez przebudzenia	IND/GLY	418	63,68 (1,47)	1,20 (-2,51; 4,91) ^{^^} , p=0,525	średnia#
	IND	413	62,48 (1,48)		
	IND/GLY	418	63,68 (1,47)	5,05 (1,30; 8,79) ^{^^} p=0,008 [^]	średnia#
	GLY	399	58,64 (1,50)		
Odsetek dni bez objawów dziennych	IND/GLY	415	7,49 (0,93)	-1,68 (-3,99; 0,64) ^{^^} , p=0,155	średnia#
	IND	410	9,17 (0,93)		
	IND/GLY	415	7,49 (0,93)	1,09 (-1,24; 3,43) ^{^^} p=0,359	średnia#
	GLY	395	6,40 (0,95)		
Odsetek dni niezakłóconej aktywności życiowej	IND/GLY	415	45,97 (1,58)	5,04 (1,09; 8,99) ^{^^} , p=0,012 [^]	średnia#
	IND	410	40,94 (1,58)		
	IND/GLY	415	45,97 (1,58)	5,87 (1,88; 9,86) ^{^^} p=0,004 [^]	średnia#
	GLY	395	40,10 (1,61)		

* Wszystkie średnie z badania SHINE - LSM

‡ SE

¥ Różnica na granicy istotności statystycznej (p=0,05)

^^ Obliczono przez autorów badania

^ Różnica istotna statystycznie

Analiza ITT nie zachowana

W zakresie każdego z ocenianych objawów, tj. nocy bez przebudzenia, objawów dziennych i dni niezakłóconej aktywności życiowej średnie wyniki były lepsze w grupie IND/GLY względem GLY. Różnice odsetków nocy bez przebudzeń (ponad 5 punktów procentowych) oraz dni niezakłóconej

aktywności życiowej (ponad 5 punktów procentowych) były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (w porównaniu do GLY).

Natomiast w zakresie prawie każdego z ocenianych objawów, tj. nocy bez przebudzenia i dni niezakłóconej aktywności życiowej średnie wyniki były również lepsze w grupie IND/GLY względem IND (gorsze wyniki w grupie ocenianej interwencji otrzymano w przypadku oceny objawów dziennych). Jedynie różnica odsetków dni niezakłóconej aktywności życiowej był jedynie istotna statystycznie (ponad 5 punktów procentowych) na korzyść IND/GLY (względem IND).

10.4.7. Zaostrzenia POChP

10.4.7.1. Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP

W badaniu *SHINE* poddano ocenie liczby pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP. Dostępne były wyniki z całego okresu leczenia w badaniu, tj. do 26. tygodnia.

Tabela 162.

Częstość występowania ≥ 1 ciężkiego lub umiarkowanego zaostrzenia POChP u pacjenta w całym okresie leczenia – 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
≥ 1 Ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP							
SHINE (II A)	IND/GLY	474	85 (17,9)	0,79 (0,57; 1,1)	-	-	średnia#
	IND	476	103 (21,6)				
	IND/GLY	474	85 (17,9)	0,94 (0,67; 1,33)	-	-	średnia#
	GLY	473	89 (18,8)				
≥ 1 ciężkie zaostrzenie POChP							
SHINE (II A)	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,83 (0,32; 2,13)	-	-	średnia#
	IND	476	12 (2,5)				
	IND/GLY	474	10 (2,1)	1,11 (0,4 3,12)	-	-	średnia#
	GLY	473	9 (1,9)				
≥ 1 umiarkowane zaostrzenie POChP							
SHINE (II A)	IND/GLY	474	79 (16,7)	0,81 (0,58; 1,15)	-	-	średnia#
	IND	476	94 (19,7)				

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	IND/GLY	474	79 (16,7)	0,93 (0,65; 1,32)	-	-	średnia#
	GLY	473	84 (17,8)				

#Analiza ITT nie zachowana

Szanse wystąpienia co najmniej jednego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP były zbliżone w porównywanych grupach IND/GLY i oceniane monokomponenty (IND, GLY). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.4.7.2. Czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP

Wyniki w postaci mediany czasu do zaostrzenia ciężkiego i umiarkowanego (odrębnie) oceniono w badaniu SHINE. Nie oszacowano jednak efektu międzygrupowego (HR), a niektóre mediany dla grup również nie były możliwe do oszacowania, ze względu na zbyt niską liczbę zdarzeń.

Tabela 163.

Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Badanie	I	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p	GRADE #
Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia					
SHINE (II A)	IND/GLY	474	200 (200; n.d.)‡	b.d.	n.d.
	IND	476	n.d. (n.d.; n.d.)‡		
	IND/GLY	474	200 (200; n.d.)‡	b.d.	n.d.
	GLY	473	n.d. (n.d.; n.d.)‡		
Czas do wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia					
SHINE (II A)	IND/GLY	474	n.d. (n.d.; n.d.)‡	b.d.	n.d.
	IND	476	n.d. (n.d.; n.d.)‡		
	IND/GLY	474	n.d. (n.d.; n.d.)‡	b.d.	n.d.
	GLY	473	n.d. (n.d.; n.d.)‡		

‡ 95% CI

Z powodu braku oszacowania efektu (HR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

Brak wystarczających danych, celem stwierdzenia, jak mają się do siebie poszczególne mediany liczb dni do wystąpienia zaostrzenia ciężkiego oraz umiarkowanego. W żadnym z porównań nie oszacowano wartości HR ani innych wyników statystycznego porównania grup dla tego punktu końcowego.

10.4.7.3. Liczba ciężkich i umiarkowanych zaostrzeń POChP na rok

W badaniu SHINE oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich, ciężkich, umiarkowanych) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych

przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SHINE różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios* (*rr*).

Tabela 164.

Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 26 tyg. (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń na rok	<i>rr</i> (95% CI), <i>p</i>	GRADE
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie					
SHINE (II A)	IND/GLY	465	0,46	0,73 (0,55; 0,96) [†] , <i>p</i> =0,025 [^]	średnia#
	IND	474	0,59		
	IND/GLY	465	0,46	0,90 (0,68; 1,21) [‡] <i>p</i> =0,494	średnia#
	GLY	463	0,53		

[†]Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie IND; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść IND

[‡]Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie GLY; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść GLY

#Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich w przeliczeniu na rok, w grupach pacjentów leczonych IND/GLY i GLY były zbliżone. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W przypadku oceny omawianego punktu końcowego wykazano jednak znamienność statystyczną (*p*=0,025) pomiędzy grupą ocenianą interwencji a grupą, w której przyjmowano sam indakaterol [*rate ratio* = 0,73 (95% CI: 0,55; 0,96)].

10.5. Profil bezpieczeństwa

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

W badaniu SHINE analizowano bezpieczeństwo m.in. IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs ogółem, ciężkie CCV), zdarzenia niepożądane ogółem, potwierdzone sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*cardio and cerebrovascular adverse events*, CCV), poważne (MACE) oraz inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (non-MACE), zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie IND/GLY, zdarzenia niepożądane pogrupowane według MedDRA *System Organ Class* (SOC) występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej. oraz parametry życiowe (tj. nieprawidłowości w EKG).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot.

bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

10.5.1. Zgony

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

Tabela 165.
**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i *follow-up*;
IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (*SHINE*)**

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SHINE (II A)	IND/GLY vs IND	26 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji [‡]	474	1 (0,2)	0,50 (0,008; 9,66)	-	średnia#
			476	2 (0,4)			
	IND/GLY vs GLY	Okres <i>follow-up</i> ^{^^}	474	1 (0,2)	1,00 (0,06; 15,98) [^]	-	średnia#
			473	1 (0,2)			
	IND/GLY vs IND	Okres <i>follow-up</i> ^{^^}	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,85) [^]	-	średnia#
			476	1 (0,2)			
	IND/GLY vs GLY	Okres <i>follow-up</i> ^{^^}	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,81) [^]	-	średnia#
			473	1 (0,2)			

[‡]Zgony, które wystąpiły pomiędzy pierwszym dniem leczenia, a 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku;

^{^^}Zgony, które wystąpiły po 30 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku, ale przed zakończeniem okresu *follow-up*

[^]Obliczono metodą Peto; #Analiza ITT nie zachowana

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie ocenianej interwencji (IND/GLY) oraz w grupach IND, GLY odsetek odnotowanych zgonów występujących zarówno w okresie leczenia (26 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki), jak również w okresie obserwacji (*follow-up*) był niski (<0,4%). Wszystkie obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o porównywalnym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem monokomponentów IND lub GLY.

Należy podkreślić, iż w grupie ocenianej interwencji w okresie leczenia wystąpił jedynie 1 zgon (rak jelita grubego). W grupie glikopirionium odnotowano 1 zgon w okresie leczenia (nagły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych tj. zatrzymanie akcji serca) oraz 1 zgon w okresie *follow-up* (raka jelita grubego). W grupie indakaterolu miały miejsce dwa zgony w okresie leczenia (rak płuc oraz nagły zgon) oraz 1 w okresie *follow-up* (zapalenie płuc). Istotnym jest fakt, że żaden zgon w opinii badacza nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

10.5.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej *SHINE* analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono

w poniższej tabeli.

Tabela 166.

Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem	IND/GLY	475	38 (8,0)	0,65 (0,41; 1,03)	-	wysoka
	IND	477	56 (11,7)			
	IND/GLY	475	38 (8,0)	0,69 (0,43; 1,1)	-	wysoka
	GLY	475	53 (11,2)			
Z powodu zdarzeń niepożądanych	IND/GLY	475	5 (1,1)	0,21 (0,06; 0,57)	NNT: 27 (17; 58)	wysoka
	IND	477	23 (4,8)			
	IND/GLY	475	5 (1,1)	0,38 (0,1; 1,14)	-	wysoka
	GLY	475	13 (2,7)			
Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	475	2 (0,4)	0,25 (0,03; 1,25)	-	wysoka
	IND	477	8 (1,7)			
	IND/GLY	475	2 (0,4)	1,0 (0,14; 7,12) [^]	-	wysoka
	GLY	475	2 (0,4)			

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR = 0,22 (95% CI: 0,09; 0,55)

[^]Obliczone metodą Peto

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem jest nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (8%) w porównaniu do grupy indakaterolu (11,7%) oraz glikopironium (11,2%). Obliczone ilorazy szans nie wykazują jednak znamienności statystycznej.

Po ukończeniu leczenia w badaniu *SHINE* pacjenci otrzymujący IND/GLY rzadziej przerywali udział w badaniu z powodu wystąpienia u nich zdarzeń niepożądanych. Istotność statystyczną osiągnęła przewaga IND/GLY nad grupą IND (porównanie IND/GLY vs GLY – brak istotności statystycznej).

W przypadku przerwania udziału w badaniu z powodu niezadawalającego wyniku leczenia nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy ocenianą interwencją (IND/GLY) a analizowanymi monokomponentami. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

10.5.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *SHINE* analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 167.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja safety set; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)

Powody przerwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
AEs	IND/GLY	474	6 (1,3)	0,24 (0,08; 0,61)	27 (16; 61)	średnia# ²
	IND	476	24 (5,0)			
	IND/GLY	474	6 (1,3)	0,42 (0,13; 1,18)	-	średnia#
	GLY	473	14 (3,0)			
SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,27 (0,05; 1,03)	-	średnia#
	IND	476	11 (2,3)			
	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,5 (0,08; 2,34)	-	średnia#
	GLY	473	6 (1,3)			
Inne niż SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,23 (0,04; 0,83)	48 (25; 191)	średnia# ²
	IND	476	13 (2,7)			
	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,37 (0,06; 1,56)	-	średnia#
	GLY	473	8 (1,7)			

² Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczą uzyskane parametry ryzyka względnego: RR = 0,25 (95% CI: 0,11; 0,59) dla przerwania leczenia z powodu AEs (IND/GLY vs IND) oraz RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,75) dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż poważne (IND/GLY vs IND)

#Analiza ITT nie zachowana

AEs – zdarzenia niepożądane (*adverse events*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*);

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej możemy stwierdzić, że 26-tygodniowe leczenie pacjentów z POChP indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę jest terapią bezpieczniejszą od terapii indakaterolem. Świadczą o tym znamienności statystyczne obliczonych ilorazów szans dla porównania IND/GLY vs IND w zakresie oceny częstości występowania przerwania leczenia zarówno z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), jak również zdarzeń niepożądanych innych niż poważne.

W zakresie porównania ocenianej interwencji z glikopironium obliczone ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs) nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami).

Należy dodać, iż w zakresie częstości wystąpienia przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych dla wszystkich przeprowadzanych porównań obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

10.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *SHINE* analizowano również częstość wystąpienia dla 26-tygodniowego okresu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (*serious CCV events*). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 168.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	IND/GLY	474	22 (4,6)	0,84 (0,45; 1,57)	-	średnia#
	IND	476	26 (5,5)			
	IND/GLY	474	22 (4,6)	0,75 (0,4; 1,37)	-	średnia#
	GLY	473	29 (6,1)			
Ciężkie CCV	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,08 (0; 0,85) ^{^^}	80 (37; 222)	średnia#
	IND	476	6 (1,3)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,07 (0; 0,69) ^{^^}	68 (34; 150)	średnia#
	GLY	473	7 (1,5)			

#Analiza ITT nie zachowana

[^]Obliczone metodą Peto

^{^^}Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była nieznacznie wyższa w grupie indakaterolu (5,5%) oraz glikopironium (6,1%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (4,6%). Obliczone ilorazy szans dla wszystkich trzech porównań (IND/GLY vs IND; IND/GLY vs GLY) nie wykazują jednak znamienności statystycznej.

W 26-tygodniowym okresie leczenia w grupie pacjentów przyjmujących indakaterol w jednym inhalatorze z glikopironium nie odnotowano wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (poważne CCV). W grupie indakaterolu omawiany punkt końcowy wystąpił u 6 pacjentów oraz w grupie glikopironium u 7 pacjentów. Obliczone ilorazy szans wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w ocenie tego punktu końcowego zarówno w przypadku porównania IND/GLY vs IND (OR = 0,08 (95% CI: 0; 0,85)), jak również w przypadku porównania IND/GLY vs GLY (OR = 0,07 (95% CI: 0; 0,69)).

A zatem w oparciu o wyniki dla analizowanego punktu końcowego możemy stwierdzić, że terapia przy udziale indakaterolu podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń CCV.

10.5.5. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE oraz non-MACE)

W próbie klinicznej SHINE analizowali częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz innych niż poważne (*non-MACE*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 169.

Liczbę, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,008; 2,17)^	-	średnia#
	IND	476	2 (0,4)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,13 (0,01; 1,30)^	-	średnia#
	GLY	473	3 (0,6)			
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	n.d.**
	IND	476	0 (0,0)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,81)^	-	średnia#
	GLY	473	1 (0,2)			
Udar niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,85)^	-	średnia#
	IND	476	1 (0,2)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	n.d.**
	GLY	473	0 (0,0)			
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,85)^	-	średnia#
	IND	476	1 (0,2)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,81)^	-	średnia#
	GLY	473	1 (0,2)			
Rewaskularyzacja wieńcowa (CABG lub PCI)	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	n.d.**
	IND	476	0 (0,0)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,81)^	-	średnia#
	GLY	473	1 (0,2)			
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
Non-MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,11 (0; 1,52)^^	-	średnia#
	IND	476	4 (0,8)			
	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,08 (0; 0,84)^^	79 (37; 219)	średnia#
	GLY	473	6 (1,3)			

#Analiza ITT nie zachowana

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

** Z powodu braku oszacowania efektu (OR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

24-tygodniowa terapia indakaterolu podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę nie wiąże się z wystąpieniem zarówno poważnych oraz innych niż poważne sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Omawiany punkt końcowy nie wystąpił w grupie IND/GLY. Istotnym jest również fakt, iż częstość wystąpienia MACE oraz non-MACE w grupie indakaterolu oraz glikopironium była stosunkowo niska.

Jedynie w przypadku porównania IND/GLY vs GLY w zakresie częstości wystąpienia non-MACE pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice znamienne statystycznie. Obliczony iloraz szans wynosi 0,08 (95% CI: 0; 0,84), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie IND/GLY stanowi 8% analogicznej szansy w grupie GLY. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Pozostałe ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej,

świadcząc tym samym o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

10.5.6. Potwierdzone sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*adjudicated* CCV)

Autorzy badania *SHINE* analizowali dla 26-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły potwierdzone incydenty CCV (*adjudicated* CCV): migotanie/trzepotanie przedsionków (nowe). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 170.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja *safety set*; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Potwierdzone zdarzenia CCV (<i>adjudicated</i> CCV)						
Migotanie/ trzepotanie przedsionków (nowe)	IND/GLY	474	2 (0,4)	0,67 (0,12; 3,89)^	-	średnia#
	IND	476	3 (0,6)			
	IND/GLY	474	2 (0,4)	1,0 (0,14; 7,11)^	-	średnia#
	GLY	473	2 (0,4)			

#Analiza ITT nie zachowana

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków była zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych oraz była bardzo niska (<1%). Obliczone ilorazy szans dla wszystkich rozpatrywanych porównań (tj. IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY) nie wykazują znamienności statystycznych.

10.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania *SHINE* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (IND, GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 171.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja *safety set*; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (*SHINE*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>SHINE</i> (II A)	IND/GLY	474	261 (55,1)	0,78 (0,6; 1,02)	-	średnia#
	IND	476	291 (61,1)			
	IND/GLY	474	261 (55,1)	0,77 (0,59; 1,01)	-	średnia#
	GLY	473	290 (61,3)			

#Analiza ITT nie zachowana

Dla analizowanego 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Należy podkreślić fakt, iż w ocenianej interwencji częstość AEs ogółem była najniższa i wynosiła 55,1%. Obliczone dla rozpatrywanych porównań ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

10.5.8. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów

Autorzy badania SHINE analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dane w zakresie omawianego punktu końcowego pochodzą z publikacji Bateman 2013 [8], chyba że w tabeli zaznaczono inaczej.

Liczyby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 172.

Liczyby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów z grupy IND/GLY; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Nasilenie objawów POChP**	IND/GLY	474	137 (28,9)	0,78 (0,59; 1,04)	-	średnia#
	IND	476	163 (32,1)			
	IND/GLY	474	137 (28,9)	0,88 (0,66; 1,17)	-	średnia#
	GLY	473	150 (31,7)			
Zapalenie nosogardzieli	IND/GLY	474	31 (6,5)	0,88 (0,52; 1,5)	-	średnia#
	IND	476	35 (7,4)			
	IND/GLY	474	31 (6,5)	0,65 (0,39 to 1,07)	-	średnia#
	GLY	473	46 (9,7)			
Kaszel	IND/GLY	474	26 (5,5)	0,67 (0,38; 1,15)	-	średnia#
	IND	476	38 (8,0)			
	IND/GLY	474	26 (5,5)	1,47 (0,76; 2,88)	-	średnia#
	GLY	473	18 (3,8)			
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	IND/GLY	474	20 (4,2)	0,61 (0,33; 1,12)	-	średnia#
	IND	476	32 (6,7)			
	IND/GLY	474	20 (4,2)	1 (0,5; 1,98)	-	średnia#
	GLY	473	20 (4,2)			
Ból gardła	IND/GLY	474	17 (3,6)	2,49 (0,97; 7,17)	-	średnia#
	IND	476	7 (1,5)			
	IND/GLY	474	17 (3,6)	1,72 (0,74; 4,25)	-	średnia#
	GLY	473	10 (2,1)			
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	IND/GLY	474	15 (3,2)	1,38 (0,59; 3,36)	-	średnia#
	IND	476	11 (2,3)			
	IND/GLY	474	15 (3,2)	1,16 (0,51; 2,67)	-	średnia#
	GLY	473	13 (2,7)			
Ból głowy‡	IND/GLY	474	13 (2,7)	1 (0,42; 2,38)	-	średnia#
	IND	476	13 (2,7)			
	IND/GLY	474	13 (2,7)	1,31 (0,52; 3,36)	-	średnia#
	GLY	473	10 (2,1)			
Zapalenie oskrzeli‡	IND/GLY	474	11 (2,3)	0,92 (0,36; 2,3)	-	średnia#
	IND	476	12 (2,5)			
	IND/GLY	474	11 (2,3)	1 (0,39; 2,57)	-	średnia#
	GLY	473	11 (2,3)			
Bakteryjne infekcje górnych dróg	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,77 (0,3; 1,92)	-	średnia#
	IND	476	13 (2,7)			
	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,66 (0,26; 1,59)	-	średnia#
	GLY	473	10 (2,1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
oddechowego	GLY	473	15 (3,2)			
Infekcje układu moczowego ‡	IND/GLY	474	10 (2,1)	1,44 (0,49; 4,51)	-	średnia#
	IND	476	7 (1,5)			
	IND/GLY	474	10 (2,1)	1,68 (0,55; 5,66)	-	średnia#
	GLY	473	6 (1,3)			
Nadciśnienie ‡	IND/GLY	474	9 (1,9)	1,13 (0,38; 3,4)	-	średnia#
	IND	476	8 (1,7)			
	IND/GLY	474	9 (1,9)	1 (0,35; 2,87)	-	średnia#
	GLY	473	9 (1,9)			
Infekcje dolnych dróg oddechowego	IND/GLY	474	9 (1,9)	0,59 (0,23; 1,47)	-	średnia#
	IND	476	15 (3,2)			
	IND/GLY	474	9 (1,9)	1,29 (0,42; 4,11)	-	średnia#
	GLY	473	7 (1,5)			
Nie kardiologiczny ból w klatce piersiowej ‡	IND/GLY	474	9 (1,9)	3,05 (0,75; 17,61)	-	średnia#
	IND	476	3 (0,6)			
	IND/GLY	474	9 (1,9)	4,56 (0,94; 43,52)	-	średnia#
	GLY	473	2 (0,4)			
Ból pleców	IND/GLY	474	8 (1,7)	0,73 (0,25; 2,0)	-	średnia#
	IND	476	11 (2,3)			
	IND/GLY	474	8 (1,7)	0,46 (0,17; 1,14)	-	średnia#
	GLY	473	17 (3,6)			
Zapalenia gardła ‡	IND/GLY	474	7 (1,5)	3,55 (0,67; 35,18)	-	średnia#
	IND	476	2 (0,4)			
	IND/GLY	474	7 (1,5)	0,87 (0,27; 2,77)	-	średnia#
	GLY	473	8 (1,7)			
Gorączka ‡	IND/GLY	474	7 (1,5)	0,53 (0,18; 1,46)	-	średnia#
	IND	476	13 (2,7)			
	IND/GLY	474	7 (1,5)	1 (0,3; 3,36)	-	średnia#
	GLY	473	7 (1,5)			

#Analiza ITT nie zachowana

**Włączając zaostrzenia POChP

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

‡Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

Po 26-tygodniowym leczeniu ocenianą interwencją (IND/GLY) lub technologią alternatywną (IND, GLY) najczęściej obserwowano wystąpienie nasilenia objawów POChP (włączając zaostrzenia choroby). W przypadku wszystkich rozpatrywanych powyżej zdarzeń niepożądanych obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans (dotyczy wszystkich rozpatrywanych porównań) nie wykazują istotności statystycznej.

10.5.9. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA SOC

W badaniu *SHINE* analizowano również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie 26-tyg. leczenia pogrupowanych według MedDRA *System Organ Class* (SOC). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia AEs wg MedDRA SOC u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie

eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (TIO) przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 173.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs $\geq 1,5\%$); IND/GLY vs TIO (SHINE)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	IND/GLY	474	163 (34,4)	0,85 (0,64; 1,11)	-	średnia#
	IND	476	182 (38,2)			
	IND/GLY	474	163 (34,4)	0,88 (0,67; 1,16)	-	średnia#
	GLY	473	176 (37,2)			
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	IND/GLY	474	124 (26,2)	0,76 (0,57; 1,02)	-	średnia#
	IND	476	151 (31,7)			
	IND/GLY	474	124 (26,2)	0,81 (0,6; 1,09)	-	średnia#
	GLY	473	144 (30,4)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	IND/GLY	474	37 (7,8)	1,0 (0,61; 1,66)	-	średnia#
	IND	476	37 (7,8)			
	IND/GLY	474	37 (7,8)	1,0 (0,6; 1,65)	-	średnia#
	GLY	473	37 (7,8)			
Zaburzenia żołądka i jelit	IND/GLY	474	35 (7,4)	0,76 (0,47; 1,24)	-	średnia#
	IND	476	45 (9,5)			
	IND/GLY	474	35 (7,4)	0,69 (0,42; 1,11)	-	średnia#
	GLY	473	49 (10,4)			
Zaburzenia układu nerwowego	IND/GLY	474	28 (5,9)	1,18 (0,65; 2,17)	-	średnia#
	IND	476	24 (5,0)			
	IND/GLY	474	28 (5,9)	1,13 (0,62; 2,05)	-	średnia#
	GLY	473	25 (5,3)			
Zaburzenia ogólne oraz i stany w miejscu podania	IND/GLY	474	26 (5,5)	1,09 (0,59; 2,02)	-	średnia#
	IND	476	24 (5,0)			
	IND/GLY	474	26 (5,5)	1,0 (0,55; 1,82)	-	średnia#
	GLY	473	26 (5,5)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	IND/GLY	474	17 (3,6)	1,14 (0,53; 2,49)	-	średnia#
	IND	476	15 (3,2)			
	IND/GLY	474	17 (3,6)	0,84 (0,41; 1,72)	-	średnia#
	GLY	473	20 (4,2)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	IND/GLY	474	16 (3,4)	0,89 (0,42; 1,87)	-	średnia#
	IND	476	18 (3,8)			
	IND/GLY	474	16 (3,4)	0,79 (0,38; 1,63)	-	średnia#
	GLY	473	20 (4,2)			
Zaburzenia układu naczyniowego	IND/GLY	474	16 (3,4)	1,15 (0,52; 2,58)	-	średnia#
	IND	476	14 (2,9)			
	IND/GLY	474	16 (3,4)	1,24 (0,55; 2,83)	-	średnia#
	GLY	473	13 (2,7)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	IND/GLY	474	10 (2,1)	1,12 (0,4; 3,14)	-	średnia#
	IND	476	9 (1,9)			
	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,91 (0,34; 2,37)	-	średnia#
	GLY	473	10 (2,1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	GLY	473	11 (2,3)			
Zaburzenia serca	IND/GLY	474	8 (1,7)	0,66 (0,23; 1,79)	-	średnia#
	IND	476	12 (2,5)			
	IND/GLY	474	8 (1,7)	0,49 (0,18; 1,23)	-	średnia#
	GLY	473	16 (3,4)			
Zaburzenia nerek i układu moczowego	IND/GLY	474	8 (1,7)	1,15 (0,36; 3,76)	-	średnia#
	IND	476	7 (1,5)			
	IND/GLY	474	8 (1,7)	1,34 (0,4; 4,71)	-	średnia#
	GLY	473	6 (1,3)			
Zaburzenia okulistyczne	IND/GLY	474	7 (1,5)	0,58 (0,19; 1,61)	-	średnia#
	IND	476	12 (2,5)			
	IND/GLY	474	7 (1,5)	1,4 (0,38; 5,65)	-	średnia#
	GLY	473	5 (1,1)			
Zaburzenia psychiczne	IND/GLY	474	7 (1,5)	0,7 (0,22; 2,05)	-	średnia#
	IND	476	10 (2,1)			
	IND/GLY	474	7 (1,5)	2,35 (0,53; 14,15)	-	średnia#
	GLY	473	3 (0,6)			
Badania diagnostyczne	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,3 (0,05; 1,16)	-	średnia#
	IND	476	10 (2,1)			
	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,33 (0,06; 1,33)	-	średnia#
	GLY	473	9 (1,9)			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	IND/GLY	474	6 (1,3)	0,67 (0,19; 2,11)	-	średnia#
	IND	476	9 (1,9)			
	IND/GLY	474	6 (1,3)	1,0 (0,26; 3,76)	-	średnia#
	GLY	473	6 (1,3)			

#Analiza ITT nie zachowana

±Pacjent, u którego wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane w obrębie danego AE był liczony tylko raz. Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie tej samej kategorii systemu SOC był liczony tylko raz;

Po 26-tygodniowym okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

W przypadku wszystkich ocenianych przez autorów badania *SHINE* zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie (zarówno dla porównania IND/GLY vs GLY oraz IND/GLY vs IND).

10.5.10. Nieprawidłowości w EKG

W badaniu *SHINE* analizowano częstość wystąpienia nieprawidłowości w EKG zdefiniowanych, jako wystąpienie nieprawidłowości w zapisie EKG po raz pierwszy lub klinicznie istotne pogorszenie już występującej nieprawidłowości. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis Clinical Trial Results Database*. Szczegółowe dane

dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 174.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)

Punkt końcowy	I	N±	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Długość odstępu QTc [^] > 450ms	IND/GLY	455	22 (4,8)	0,91 (0,48; 1,72)	-	średnia#
	IND	453	24 (5,3)			
	IND/GLY	455	22 (4,8)	1,03 (0,53; 2)	-	średnia#
	GLY	446	21 (4,7)			
Długość odstępu QTc [^] > 480ms	IND/GLY	455	2 (0,4)	7,37 (0,46; 118,06) [^]	-	średnia#
	IND	453	0 (0,0)			
	IND/GLY	455	2 (0,4)	0,98 (0,14; 6,98) ^{^^}		średnia#
	GLY	446	2 (0,4)			
Długość odstępu QTc > 500ms	IND/GLY	455	1 (0,2)	7,36 (0,15; 370,76) [^]		średnia#
	IND	453	0 (0,0)			
	IND/GLY	455	1 (0,2)	7,24 (0,14; 365,16) [^]	-	średnia#
	GLY	446	0 (0,0)			
Zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	43 (9,5)	1,0 (0,62; 1,59)	-	średnia#
	IND	453	43 (9,5)			
	IND/GLY	455	43 (9,5)	1,92 (1,11; 3,4)	24 (13; 110)	średnia#
	GLY	446	23 (5,2)			
Zwiększenie długości odstępu QTc o > 60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	1 (0,2)	7,36 (0,15; 370,76) [^]	-	średnia#
	IND	453	0 (0,0)			
	IND/GLY	455	1 (0,2)	0,49 (0,008; 9,43)	-	średnia#
	GLY	446	2 (0,4)			

±Liczba pacjentów, dla których w czasie zastosowanego okresu leczenia dostępne były wyniki w zakresie omawianego punktu końcowego

#Analiza ITT nie zachowana

QTc - oznaczone metodą Fridericia

*Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

[^] Obliczono metodą Peto

Z danych powyżej wynika, że u pacjentów przyjmujących IND/GLY stwierdzono istotne zwiększone QTc w porównaniu do wartości początkowej, wynoszące od 30 ms do 60 ms (9,5%) w porównaniu z glikopironium (5,2%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,92 (95% CI: 1,11; 3,4), a zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie IND/GLY jest 1,92 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść glikopironium.

Istotnym jest również fakt, że dla analizowanego okresu leczenia nie stwierdzono istotnego zwiększenia QTc > 60 ms od wartości początkowej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z IND oraz GLY.

Odsetek pacjentów z noworozpoznanym lub pogorszeniem klinicznie znaczącego odstępu QTc (>450ms) był niski we wszystkich badanych grupach pacjentów (IND/GLY: 4,8% vs IND: 5,3% vs GLY: 4,7%).

Pozostałe ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

11. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: IND/GLY VS MONOKOMPONENT (GLY) U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ LUB BARDZO CIĘŻKĄ POSTACIĄ POChP

11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (IND/GLY) w dawce 110/50 µg z samym glikopironium (GLY) oraz tiotropium (TIO) u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką postacią POChP (*SPARK*) [5-7]. Dane dotyczące porównania IND/GLY vs TIO zostały opisane w rozdziale 9. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione wyniki dla porównania IND/GLY vs GLY.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *SPARK* przedstawiono w Rozdziale 9.1 (Tabela 114).

Włączone do analizy próba kliniczna *SPARK* jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem zaprojektowanym w metodyce typu *superiority*, czyli umożliwiającej wykazanie wyższości IND/GLY nad GLY oraz TIO. Badanie *SPARK* cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie, w zakresie (omawianego w niniejszym rozdziale) porównania IND/GLY vs GLY, otrzymało maksymalną liczbę punktów możliwych do zdobycia (5/5). Analizowana próba kliniczna jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy (dotyczy grupy IND/GLY oraz GLY) przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również glikopironium były podawane za pomocą inhalatora SDDPI (*Breezhaler*). Przy porównaniu ocenianej interwencji z glikopironium zachowano podwójne zaślepienie. Natomiast tiotropium (porównanie przedstawione w rozdziale 9) podawane było bez zachowania zaślepienia (*open-label*). Oceniane badanie jest próbą kliniczną z losowym przydziałem pacjentów do grup. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji zostały zawarte w bazie RNDMED.

Przeływ pacjentów oraz definicje poszczególnych zbiorów danych do analizy statystycznej w badaniu *SPARK*, od momentu randomizacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 175
Przebieg pacjentów w badaniu SPARK

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	IND/GLY [n(%)]	GLY [n(%)]
SPARK (II A)	Pacjenci rozlosowani do grup (<i>randomized</i>)	741 (100)	741 (100)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (<i>analyzed</i>) – FAS	729 (98,38)*	739 (99,73)*
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (<i>analyzed</i>) –safety set	729 (98,38)*	740 (99,87)*
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (<i>completed</i>)	570 (76,9)	538 (72,6)
	Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (<i>discontinued</i>)	171 (23,1)	203 (27,4)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania SPARK przedstawiono w Rozdziale 9.2 (Tabela 116). Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania SPARK dla grupy IND/GLY oraz GLY przedstawiono poniżej.

Tabela 176.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SPARK)

Parametr		SPARK (II A)	
		IND/GLY	GLY
Liczebność populacji, N		729	740
Średni wiek w latach, (SD)		63,1 (8,1)	63,1 (8,0)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	556 (76)	542 (73)
	Kobiety	173 (24)*	198 (27)*
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	594 (81)	605 (82)
	Czarna	89 (12)	5 (1)
	Azjatycka	4 (1)	92 (12)
	Inne	42 (6)	38 (5)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	8 (1)	13 (2)
	1	557 (76)	572 (77)
	≥ 2	164 (22)	155 (21)
Średnie BMI [^] (kg/m ²), (SD)		25,1 (5,14)	25,3 (5,43)
Średni czas trwania POChP w latach, (SD)		7,2 (5,8)	7,1 (5,3)
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		45 (23)	44 (23)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze*	452 (62)	457 (62)

Parametr		SPARK (II A)	
		IND/GLY	GLY
	Aktualni palacze	277 (38)	283 (38)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2010, n (%)	Umiarkowany[^]	0 (0,0)	1 (0,1)
	Ciężki	578 (79)	584 (79)
	Bardzo ciężki	150 (21)	155 (21)
Pacjenci, u których zastosowano wyjściowo wGKS (%)		546 (75)	557 (75)
Średnia wartość FEV₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,04 (0,3)	1,04 (0,3)
Średnia wartość FEV₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		0,91 (0,30)	0,90 (0,3)
Średnia wartość należytą FEV₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		37,0 (8,1)	37,3 (8,1)
Średnia wartość FEV₁/FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		39,3 (9,2)	39,3 (9,6)
Średnia procentowa wartość FEV₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		17,2 (19,6)	18,8 (19,1)
Całkowita liczba punktów SRGQ w okresie wyjściowym^{^^}		53 (18)	52 (18)
Zastosowanie salbutamolu w okresie wyjściowym^{^^^} (wziew na dzień)		5,7 (4,6)	5,7 (5,0)
Cukrzyca, n (%)	Typ 1	0 (0)	0 (0)
	Typ 2	68 (9,3)	76 (10,3)
Choroby układu krążenia w historii choroby, n (%)	Zawał serca	35 (4,8)	27 (3,6)
	Udar	17 (2,3)	23 (3,1)
	Choroba tętnic obwodowych	22 (3,0)	41 (5,5)
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	10 (1,4)	4 (0,5)
	Przezkórna rewaskularyzacja wieńcowa	15 (2,1)	12 (1,6)
	Rewaskularyzacja tętnic obwodowych	10 (1,4)	13 (1,8)
Nadciśnienie, n (%)		337 (46,2)	352 (47,6)
Hiperlipidemia, n (%)		187 (25,7)	184 (24,9)
Liczba sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, n (%)	0	92 (12,6)	84 (11,4)
	1	232 (31,8)	225 (30,4)
	2	186 (25,5)	202 (27,3)
	3	136 (18,7)	138 (18,6)
	≥4	83 (11,4)	83 (11,4)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^]Dane do badania SPARK zaczerpnięte z rekordu na stronie Novartis CTRD [6]

^{^^}n = 727 dla IND/GLY oraz n = 733 dla GLY

^{^^^}n = 716 dla IND/GLY oraz n = 737 dla GLY

Obie porównywane grupy terapeutyczne (IND/GLY vs GLY) są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

11.3. Charakterystyka interwencji

Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do następujących grup interwencyjnych: IND/GLY vs TIO (wyniki przedstawione w analizie głównej) vs GLY. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji dla grupy IND/GLY oraz GLY.

Tabela 177.
Charakterystyka interwencji (SPARK)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
SPARK (II A)	IND/GLY*	indakaterol/glikopironium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora SDDPI (<i>Breezhaler</i>) (rano między 8:00-11:00)	64 tyg.
	GLY*	glikopironium 50 µg/dobę	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora SDDPI (<i>Breezhaler</i>) (rano między 8:00-11:00)	

*Pacjenci mogli dodatkowo stosować wziewne kortykosteroidy

Szczegółowy opis zastosowanej interwencji oraz leków dozwolonych przedstawiono w Rozdziale 9.3.

11.4. Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SPARK była częstość nasilenia zaostrzeń POChP (tj. dla tego punktu końcowego szacowano liczebność pacjentów wymaganą do wykazania istotności różnicy pomiędzy ramionami badania).

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

Tabela 178.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (SPARK)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników†
Redukcja ryzyka (zaostrzenia POChP)		
Zaostrzenie POChP zdefiniowano jako pogorszenie w zakresie 2 lub więcej głównych objawów (nasilenie duszności, zmiana charakteru i objętości odkształconej płwociny) przez co najmniej 2 kolejne dni lub pogorszenie jednego objawu głównego i jednego innego objawu (ból gardła, przeziębienie, gorączka przy braku innej przyczyny, nasilenie kaszlu lub świszczącego oddechu) przez co najmniej 2 kolejne dni. Zaostrzenie oceniano jako umiarkowane, jeżeli konieczne było leczenie za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków, bez potrzeby hospitalizacji oraz jako ciężkie, jeżeli konieczna była również hospitalizacja. Zaostrzenie oceniano jako łagodne, gdy nie trzeba było stosować leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków		
Zaostrzenia POChP ogółem	Wskaźnik częstości (<i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń POChP ogółem (tj. bez względu na nasilenie) – pierwszorzędowny punkt końcowy badania, dla którego szacowano liczebność pacjentów wymaganą do wykazania istotności różnicy (tj. moc statystyczną badania).	<i>rr</i> (95% CI), znamienność statystyczna (p)
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP.	OR (95% CI)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników†
	Ocena ryzyka wystąpienie zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich w subpopulacjach pacjentów: stosujących wziewne kortykosteroidy lub ich nie stosujących.	<i>rr</i> (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP	Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego, ciężkiego zaostrzenia POChP.	Mediana [dni] HR (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP/na rok	Roczny wskaźnik zaostrzeń (<i>rates</i>), czyli liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii).	<i>rr</i> (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
Liczba zaostrzeń POChP /na pacjenta	Liczby łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach.	MD (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia nie wystąpiło, jak również wystąpiło 1, 2, 3 oraz ≥ 4 zaostrzenia choroby przypadające na pacjenta.	OR (95% CI)
Zaostrzenia POChP z podziałem na stopnie nasilenia	Wskaźnik częstości (<i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń POChP w zależności od stopnia nasilenia tj. łagodne, umiarkowane do ciężkiego i ciężkie.	<i>rr</i> (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
Wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP wymagających zastosowania systemowych GKS i/lub antybiotyków	Ocena rocznych wskaźników zaostrzeń (<i>rates</i>), czyli liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych) wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii).	<i>rr</i> (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
	Liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych) wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach.	MD (95% CI), znamiennność statystyczna (p)
	Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń) wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta	OR (95% CI)
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków lub jednego i drugiego.	OR (95% CI)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników [†]
Parametry spirometryczne		
Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)	<p>Natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) obliczano jako objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, za pomocą spirometru. Wyniki pomiaru normalizowano dla 12 godzin (dzielono przez czas).</p> <p>Ocenie podlegał parametr: <u>Trough FEV₁ - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L].</u></p> <p>Ocenę dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 4, 12, 26, 38, 52, 64 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce. <p>Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzano za pomocą scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).</p>	MD* (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Natężona pojemność życiowa (FVC)	<p>Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu.</p> <p>Ocenie podlegał parametr:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trough FVC - wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką) [L] <p>Ocenę dokonywano w dniu randomizacji (dzień 1) oraz w 4, 12, 26, 38, 52, 64 tygodniu, w następujących punktach czasowych względem porannej dawki leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 i 15 min. przed dawką, 30 min. i 1 godz. po dawce. <p>Wszystkie pomiary spirometryczne przeprowadzano za pomocą scentralizowanego systemu (<i>centralised spirometry</i>).</p>	MD* (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Jakość życia pacjentów		
Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ	<p>Odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia pacjentów zdefiniowaną jako co najmniej 4 punktowy spadek liczby punktów w skali SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej. Omawiany punkt końcowy oceniano po 12, 26, 38, 52 i 64 tygodniu leczenia.</p>	OR (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Zmiana jakości życia wg SGRQ względem wartości wyjściowych	<p>Średnią zmianę w liczbie punktów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. względem wartości wyjściowych.</p>	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)
Kontrola objawów choroby		
Ocena aspektów choroby według pacjenta	<p>Odsetek dni bez użycia leku ratunkowego (%)</p>	MD (95% CI), znamiennosc statystyczna (p)

[†] - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej;

* - różnica względem grupy kontrolnej obliczona metodą *linear mixed model* (LSM – *least squares mean*)

rr - *rate ratios* = ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń;

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

11.4.1. Zaostrzenia POChP

11.4.1.1. Zaostrzenia POChP ogółem

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania SPARK była częstość zaostrzeń POChP. Wskaźnik częstości wyrażony w postaci *rate ratio* (95% CI, p) wystąpienia zaostrzeń POChP w grupie ocenianej względem grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 179.
Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby ogółem; IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	Stopień nasilenia zaostrzeń choroby	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p
SPARK (II A)	Ogółem	0,85 (0,77; 0,94)*	p = 0,0012

*Dane obliczone przez autorów badania SPARK
rr- *rate ratio*

W analizowanym badaniu wykazano, że u pacjentów leczonych IND/GLY zaostrzenia POChP występują rzadziej niż w grupie leczonej GLY. Różnica na korzyść IND/GLY jest istotna statystycznie.

11.4.1.2. Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 180.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego punktu końcowego (SPARK)[#]; IND/GLY vs GLY [6]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	419 (57,5)	0,99 (0,80; 1,23)	-	-	średnia [^]
	GLY	739	426 (57,6)				

[#]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

[^]Analiza ITT niezachowana

Obliczony iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP dla 64-tyg. okresu leczenia wynosi 0,99 (95% CI: 0,80; 1,23) i jest nieistotny statystycznie. Porównywane opcje terapeutyczne (IND/GLY vs GLY) wykazują porównywalną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Dodatkowo, przedstawiono wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP ze względu na stosowanie wziewnych kortykosteroidów (wGKS). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 181.

Wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w subpopulacji pacjentów stosujących lub nie stosujących wGKS; IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	Subpopulacja	I	N	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	Nie stosująca wGKS	IND/GLY	183	0,99 (0,75; 1,30)*	p = 0,93	średnia^
		GLY	183			
	Stosująca wGKS	IND/GLY	546	0,88 (0,76; 1,01)*	p = 0,067	średnia^
		GLY	556			

*Obliczone przez autorów badania
rr- rate ratio; ^Analiza ITT niezachowana

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs GLY) nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie w ocenie częstości wystąpienia u pacjentów otrzymujących 64-tygodniową terapię umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, zarówno w subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy, jak w grupie pacjentów ich nie przyjmujących.

11.4.1.3. Zaostrzenia POChP – wskaźniki dodatkowe

Czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP

W badaniu SPARK przedstawiono wyniki oceniające czas do wystąpienia zaostrzenia. Jedynie w zakresie oceny czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia POChP oszacowano efektu międzygrupowy (HR).

Tabela 182.

Hazard względny czasu do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego oraz ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	I	N	Mediana czasu do zdarzenia [dni] (zakres)	HR (95% CI), p	GRADE
Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia ¥					
SPARK (II A)	IND/GLY	729	296 (267; 358)±	b.d.	n.d.#
	GLY	739	287 (255; 325)±		
Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia					
SPARK (II A)	IND/GLY	729	b.d.	0,79 (0,60; 1,05)* p = 0,10	średnia^
	GLY	739	b.d.		

*Obliczone przez autorów badania

± 95% CI

Z powodu braku oszacowania efektu (HR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE
^Analiza ITT niezachowana; ¥Wyniki dotyczące punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie Novartis CTRD [6]

Mediany liczb dni do wystąpienia zaostrzenia umiarkowanego lub ciężkiego w grupach pacjentów leczonych IND/GLY i GLY były zbliżone. W badaniu nie oszacowano wartości HR dla tego punktu końcowego.

Hazard względny czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia POChP obliczony przez autorów badania SPARK wynosi 0,79 (95% CI: 0,60; 1,05) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,10$).

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na rok

W badaniu SPARK oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SPARK różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios* (*rr*).

Tabela 183.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjento-lat	Liczba zdarzeń na rok	rr (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	866,93	0,94	0,88 (0,77; 0,99) [†] p=0,038	średnia [^]
	GLY	739	840,98	1,07		

[†]Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie GLY; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść GLY;

[^]Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) w przeliczeniu na rok, w grupie pacjentów leczonych IND/GLY były niższe w porównaniu do grupy pacjentów leczonych samym GLY. Odnotowane różnice są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Liczba zaostrzeń POChP na 1 pacjenta

Zmienna ciągła

Liczby łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach. Punkt końcowy przeanalizowano jako zmienną ciągłą, obliczając różnicę średnich liczb zdarzeń na pacjenta na podstawie dostępnych danych.

Tabela 184.

Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)

Punkt końcowy	I	N	Całkowita liczba zaostrzeń	Średnia [zaostrzenia na pacjenta] (SD)	MD (95% CI) [zaostrzenia na pacjenta], p	GRADE
Zaostrzenia łagodne (<i>mild</i>)	IND/GLY	729	2105	2,89 (3,50)	-0,39 (-0,77; -0,01) p<0,05	średnia#
	GLY	739	2422	3,28 (3,89)		
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie	IND/GLY	729	812	1,11 (1,35)	-0,11 (-0,25; 0,03) p>0,05	średnia#
	GLY	739	900	1,22 (1,48)		
Zaostrzenia	IND/GLY	729	121	0,17 (0,47)	-0,02 (-0,07; 0,03)	średnia#

Punkt końcowy	I	N	Całkowita liczba zaostrzeń	Średnia [zaostrzenia na pacjenta] (SD)	MD (95% CI) [zaostrzenia na pacjenta], p	GRADE
ciężkie	GLY	739	138	0,19 (0,49)	p>0,05	
Zaostrzenia ogółem	IND/GLY	729	2893	3,97 (3,88)	-0,49 (-0,91; -0,07) p<0,05	średnia#
	GLY	739	3294	4,46 (4,39)		

Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta w grupach IND/GLY i GLY były zbliżone w zakresie oceny zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich oraz zaostrzeń ciężkich. W ocenie tych zaostrzeń nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Natomiast średnie liczby zaostrzeń łagodnych oraz zaostrzeń ogółem w przeliczeniu na 1 pacjenta były mniejsze w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy GLY. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Zmienna dychotomiczna

W badaniu analizowano również omawiany punkt końcowy jako zmienną dychotomiczną, obliczając na podstawie dostępnych danych iloraz szans.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 185.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta; IND/GLY vs GLY (SPARK)

Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Brak	IND/GLY	729	310 (42,5)	1,01 (0,81; 1,25)	-	-	średnia^
	TIO	739	313 (42,4)				
1	IND/GLY	729	202 (27,7)	1,09 (0,86; 1,39)	-	-	średnia^
	TIO	739	192 (26,0)				
2	IND/GLY	729	120 (16,5)	1,15 (0,86; 1,54)	-	-	średnia^
	TIO	739	108 (14,6)				
3	IND/GLY	729	53 (7,3)	0,87 (0,58; 1,3)	-	-	średnia^
	TIO	739	61 (8,3)				
≥ 4	IND/GLY	729	44 (6,0)	0,67 (0,44; 1,01)	0,69 (0,48; 0,99)	37 (19; 1285)	średnia^
	TIO	739	65 (8,8)				

^Analiza ITT niezachowana

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs GLY) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie niewystąpienia, jak również wystąpienia 1, 2 oraz 3 zaostrzeń

choroby (umiarkowanych lub ciężkich) przypadających na pacjenta. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznych.

Dla analizowanego okresu obserwacji odnotowano niższą częstość wystąpienia ≥ 4 zaostrzeń choroby (umiarkowanych lub ciężkich) przypadających na pacjenta w grupie ocenianej interwencji (6%) w porównaniu do grupy kontrolnej (8,8%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,67 (95% 0,44; 1,01) i jest na pograniczu znamienności statystycznej (wskazując na korzyści dla terapii IND/GLY). Uzyskany parametr NNT wynosi 37 (95% CI: 19; 1285) i nie wykazuje istotności klinicznej.

Zaostrzenia POChP z podziałem na stopnie nasilenia

Dodatkowo, w publikacji do włączonego badania SPARK przedstawiono wskaźnik częstości wyrażony w postaci *rate ratio* (95% CI, p) wystąpienia zaostrzeń POChP w zależności od stopnia nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane do ciężkiego, ciężkie) pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs GLY). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 186.
Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby w zależności od stopnia nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane lub ciężkie i ciężkie); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	Stopień nasilenia zaostrzeń choroby	rr (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p
SPARK (II A)	Łagodny	0,85 (0,75; 0,96)*	p = 0,0072
	Umiarkowany lub ciężki	0,88 (0,77; 0,99)*	p = 0,0038
	Ciężki	0,81 (0,60; 1,10)*	p = 0,18

*Obliczone przez autorów badania
rr- *rate ratio*

Na podstawie powyższe tabeli można stwierdzić, iż zaostrzenia POChP w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim wykazują znamienność statystyczną na korzyść leczenia ocenianą interwencją. W przypadku ciężkich zaostrzeń POChP nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na rok, wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków

W badaniu SPARK oceniono roczne wskaźniki zaostrzeń (*rates*), czyli liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) na rok, jako sumy zaostrzeń podzielonych przez sumę lat leczenia w grupie (tj. pacjento-lat terapii). W badaniu SPARK różnice pomiędzy grupami wyrażono jako ilorazy rocznych wskaźników zaostrzeń, tj. *rate ratios* (rr).

Tabela 187.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na rok[^], w okresie obserwacji 64 tyg.; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjento-lat	Liczba zdarzeń na rok	rr (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	866,93	0,46	0,79 (0,67; 0,93) [†] p=0,005	średnia#
	GLY	739	840,98	0,58		

[†]Wartość obliczona przez autorów badania jako iloraz wskaźnika w grupie IND/GLY do wskaźnika w grupie GLY; wartość *rate ratio* poniżej 1 – na korzyść IND/GLY, powyżej 1 – na korzyść GLY;

[^]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

#Analiza ITT nie zachowana

Średnie liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na rok, w grupie pacjentów leczonych IND/GLY były niższe w porównaniu do grupy pacjentów leczonych samym GLY. Odnotowane różnice są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na 1 pacjenta, wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków

Zmienna ciągła

Liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta w porównywanych grupach. Punkt końcowy przeanalizowano jako zmienną ciągłą, obliczając różnicę średnich liczb zdarzeń na pacjenta na podstawie dostępnych danych.

Tabela 188.

Liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta[^], w okresie obserwacji 64 tyg. ; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	I	N	Całkowita liczba zaostrzeń	Średnia [zaostrzenia na pacjenta] (SD)	MD (95% CI) [zaostrzenia na pacjenta], p	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	403	0,55 (0,919)	-0,11 (-0,21; -0,009) p<0,05	średnia#
	GLY	739	491	0,66 (1,048)		

Analiza ITT nie zachowana

[^]Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Średnie liczby zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta były mniejsze w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy GLY. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Zmienna dychotomiczna

W badaniu analizowano również omawiany punkt końcowy jako zmienną dychotomiczną, obliczając na podstawie dostępnych danych iloraz szans. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 189.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta#; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Brak	IND/GLY	729	466 (63,9)	1,13 (0,91; 1,41)	-	-	średnia^
	GLY	739	451 (61,0)				
1	IND/GLY	729	173 (23,7)	1,07 (0,84; 1,38)	-	-	średnia^
	GLY	739	166 (22,5)				
2	IND/GLY	729	59 (8,1)	0,86 (0,58; 1,25)	-	-	średnia^
	GLY	739	69 (9,3)				
3	IND/GLY	729	18 (2,5)	0,52 (0,28; 0,97)	0,54 (0,31; 0,93)	47 (25; 403)	średnia^
	GLY	739	34 (4,6)				
≥ 4	IND/GLY	729	13 (1,8)	0,69 (0,31; 1,48)	-	-	średnia^
	GLY	739	19 (2,6)				

^Analiza ITT niezachowana

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi (IND/GLY vs GLY) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie niewystąpienia, jak również wystąpienia 1, 2 oraz ≥4 zaostrzeń (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta. Obliczone ilorazy nie wykazują znamienności statystycznych.

Dla analizowanego okresu obserwacji odnotowano wyższą częstość wystąpienia 3 zaostrzeń choroby (ciężkich lub umiarkowanych wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta w grupie ocenianej interwencji (2,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej (4,6%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,52 (95% 0,28; 0,97) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia 3 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie IND/GLY stanowi 52% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT jest równy 47 (95% CI: 25; 403), zatem lecząc 47 pacjentów indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z tiotropium zamiast samego glikopironium, można uniknąć wystąpienia 3 dodatkowych zaostrzeń/pacjenta.

Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 190.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego unktu końcowego (SPARK)*; IND/GLY vs GLY [6]

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych						
	IND/GLY	729	97 (13,3)	0,9 (0,66; 1,22)	-	-	średnia^
	GLY	739	108 (14,6)				
	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą antybiotyków						
	IND/GLY	729	195 (26,7)	1,16 (0,91; 1,48)	-	-	średnia^
	GLY	739	177 (24,0)				
	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP wymagające zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków						
	IND/GLY	729	266 (36,5)	0,89 (0,72; 1,1)	-	-	średnia^
GLY	739	290 (39,2)					

*Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiające przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

^Analiza ITT niezachowana

Porównywane opcje terapeutyczne (IND/GLY vs GLY) wykazują porównywalną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego. Obliczone ilorazy szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych, antybiotyków lub zastosowania jednego i drugiego są nieistotne statystycznie.

Dodatkowo, przedstawiono średnią liczbę dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 191.

Średnia liczba dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków^, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	I	N	Średnia liczba dni (SD)	MD (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych				
	IND/GLY	729	20,49 (25,426)	-4,73 (-8,33; -1,13)	średnia#
	GLY	739	25,22 (42,674)		
Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą antybiotyków					

Badanie	I	N	Średnia liczba dni (SD)	MD (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych				
	IND/GLY	729	25,08 (47,035)	6,98 (3,24; 10,72)	średnia#
	GLY	739	18,10 (21,790)		
	Liczba dni podczas, których obecne zaostrzenia wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków				
	IND/GLY	729	22,10 (49,999)	-4,08 (-9,32;1,16)	średnia#
	GLY	739	26,18 (52,336)		

^ Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego (umożliwiający przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych) zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Analiza ITT nie zachowana

Średnia liczba dni, w których obecne umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia wymagały zastosowania kortykosteroidów systemowych była istotnie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy pacjentów, w której stosowano jedynie glikopironium. Obliczona różnica średnich końcowych wynosi -4,73 (95% CI: -8,33; -1,13) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Pomiędzy porównywanymi grupami odnotowano również różnice znamienne statystycznie w ocenie średniej liczby dni, w których obecne umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia wymagały zastosowania antybiotyków [MD = 6,98 (95% CI: 3,24; 10,72)]. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

W przypadku oceny średniej liczby dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków otrzymane różnice nie wykazują znamienności statystycznej.

11.4.2. Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁)

W badaniu włączonym do porównania IND/GLY vs GLY oceniono końcowe wartości *trough* (*pre-dose*) FEV₁ (wartość mierzona przy niskim stężeniu leku) w najdłuższym okresie obserwacji (64 tyg.) oraz w pośrednich punktach obserwacji (12, 26, 38, 52 tyg. leczenia). Należy podkreślić, iż w publikacji pełnotekstowej omawiany punktu końcowy został przedstawiony jedynie w postaci graficznej.

Tabela 192.

Różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji*; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	Parametr	I	N	Różnica średnich końcowych FEV ₁ „trough” [L] (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Trough FEV ₁ po 12 tyg.	IND/GLY	666*	0,07 (0,05; 0,09) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	663*		
	Trough FEV ₁ po 26 tyg.	IND/GLY	604*	0,07 (0,05; 0,10) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	577*		
	Trough FEV ₁ po 38 tyg.	IND/GLY	593*	0,07 (0,05; 0,10) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	549*		
	Trough FEV ₁ po 52 tyg.	IND/GLY	557*	0,07 (0,05; 0,09) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	538*		
	Trough FEV ₁ po 64 tyg.	IND/GLY	549*	0,07 (0,05; 0,10) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	504*		

**Analiza ITT niezachowana; *Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

[^]Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^{^^} Wynik istotny statystycznie

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs GLY) autorzy badania SPARK odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FEV₁ podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji. Należy również podkreślić, iż w miarę wydłużania okresu leczenia, wartość opisywanej różnicy jest stała (0,07 litra). A zatem, już po najkrótszym zastosowanym w badaniu okresie leczenia (tj. 12 tyg.) obserwujemy wyniki, świadczące o wysokiej skuteczności terapii IND/GLY.

Obliczone różnice średnich końcowych wartości *trough* FEV₁ są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 0,07 (95% CI: 0,05; 0,09) po 52 tyg. (p<0,001) oraz 0,07 (95% CI: 0,05; 0,10) po 64 tyg. leczenia (p<0,001).

11.4.3. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), wyrażone jako *trough* FVC po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. leczenia. tygodniach leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 193.

Różnica średnich końcowych wartości *trough* FVC z uwzględnieniem okresów obserwacji*; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	Parametr	I	N	Różnica średnich końcowych <i>trough</i> FVC [L] (95% CI), p	GRADE
SPARK (II A)	Trough FVC po 12 tyg.	IND/GLY	623*	0,14 (0,10; 0,18) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	621*		
	Trough FVC po 26 tyg.	IND/GLY	604*	0,13 (0,08; 0,17) [^] p <0,001 ^{^^}	średnia**
		GLY	bd		
	Trough FVC	IND/GLY	592*	0,11 (0,06; 0,16) [^]	średnia**

Badanie	Parametr	I	N	Różnica średnich końcowych <i>trough</i> FVC [L] (95% CI), p	GRADE
	po 38 tyg.	GLY	548*	p <0,001^^	
	Trough FVC po 52 tyg.	IND/GLY	557*	0,09 (0,04; 0,14)^	średnia**
		GLY	538*	p <0,001^^	
	Trough FVC po 64 tyg.	IND/GLY	549*	0,11 (0,06; 0,15)^	średnia**
		GLY	502*	p <0,001^^	

**Analiza ITT niezachowana; bd – brak danych

*Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

^Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^^ Wynik istotny statystycznie

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs GLY) autorzy badania *SPARK* odnotowali istotne statystycznie różnice wartości *trough* FVC podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji (po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg.) na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone różnice średnich końcowych wartości *trough* FVC są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynoszą odpowiednio 0,09 (95% CI: 0,04; 0,14) po 52 tyg. (p<0,001) oraz 0,11 (95% CI: 0,06; 0,15) po 64 tyg. leczenia (p<0,001).

Powyższe wyniki oznaczają, że u pacjentów z ciężką oraz bardzo ciężką POChP roczne (52 tyg.) leczenie IND/GLY pozwala na uzyskanie lepszych wyników w zakresie funkcji płuc, mierzonej wartością FVC, niż zastosowanie GLY, a po 64 tygodniu przewaga IND/GLY jest nadal obecna.

11.4.4. Jakość życia wg SGRQ

W próbie klinicznej (*SPARK*) analizowano stan zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*), który był wypełniany przez pacjentów 1 dniu wizyty oraz 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. wizyt.

11.4.4.1. Klinicznie istotna poprawa jakości życia w skali SGRQ

Autorzy badania *SPARK* oceniali jakość życia pacjentów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64-tygodniowym okresie leczenia. Klinicznie istotna poprawa jakości życia pacjentów została zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 4 punktowego spadku liczby punktów w skali SGRQ względem wartości wyjściowych.

W badaniu *SPARK* dane jednostkowe (odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy) zostały przedstawione na wykresie. Autorzy nie odczytywali danych z wykresu, gdyż błąd odczytu byłby zbyt duży i otrzymane wyniki byłyby niewiarygodne.

W tabeli poniżej przedstawiono obliczone przez autorów badania *SPARK* ilorazy szans dotyczące wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia dla omawianych okresów obserwacji.

Tabela 194.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ; IND/GLY vs GLY (*SPARK*)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	OR (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	12 tygodni	IND/GLY	1,39 (1,10; 1,74)^	p = 0,0053^^	średnia
		GLY			
	26 tygodni	IND/GLY	1,30 (1,03; 1,64)^	p = 0,026^^	średnia
		GLY			
	38 tygodni	IND/GLY	1,45 (1,15; 1,85)^	p = 0,0022^^	średnia
		GLY			
	52 tygodnie	IND/GLY	1,62 (1,27; 2,08)^	p = 0,00013^^	średnia
		GLY			
	64 tygodnie	IND/GLY	1,28 (0,99; 1,66)^	p = 0,055	średnia
		GLY			

^Dane obliczone przez autorów badania SPARK

^^Wynik istotny statystycznie;

Obliczone przez autorów badania SPARK ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ dla 12-, 26-, 38- oraz 52-tygodniowego okresu obserwacji wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (IND/GLY). A zatem szanse wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych IND/GLY są 1,39, 1,30, 1,45 oraz 1,62 razy większe od analogicznych szans w grupie osób leczonych tiotropium odpowiednio po 12-, 26-, 38- oraz 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Jedynie po 64-tyg. okresie obserwacji obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans [OR = 1,28 (95% CI: 0,99; 1,66)] nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,055).

Dla omawianego punktu końcowego nie obliczono dodatkowych parametrów EBM tj. korzyść względna (RB) oraz NNT, z uwagi na brak danych potrzebnych do przeprowadzenia własnych obliczeń.

11.4.4.2. Średnia zmiana jakości życia w skali SGRQ względem wartości wyjściowych

W próbie klinicznej SPARK w ocenie jakości życia wg SGRQ przedstawiono również średnią zmianę w liczbie punktów w skali SGRQ po 12, 26, 38, 52 oraz 64 tyg. względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, iż wszystkie uwzględnione różnice średnich są wyrażone za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

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

Tabela 195.

Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. leczenia[#]; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]

Badanie	Okres leczenia	I	N	Różnica średnich końcowych dla SGRQ (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p	GRADE
SPARK (II A)	12 tygodni	IND/GLY	694*	-2,45 (-3,69; -1,20)^	p <0,001^^	średnia**
		GLY	694*			
	26 tygodni	IND/GLY	684*	-1,88 (-3,19; -0,57)^	p =0,005^^	średnia**
		GLY	677*			
	38 tygodni	IND/GLY	648*	-2,81 (-4,17; -1,44)^	p <0,001^^	średnia**
		GLY	626*			
	52 tygodnie	IND/GLY	625*	-2,58 (-4,01; -1,15)^	p <0,001^^	średnia**
		GLY	593*			
	64 tygodnie	IND/GLY	600*	-2,07 (-3,57; -0,58)^	p =0,007^^	średnia**
		GLY	564*			

**Analiza ITT niezachowana; *Liczba pacjentów, u których oceniano punkt końcowy

^Obliczono przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

^^ Wynik istotny statystycznie

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że terapia (dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji) indakaterolem podawanym raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (preparat Ultibro Breezhaler®) w dawce 110/50 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w sposób istotny statystycznie poprawia ich jakość życia ocenioną na podstawie kwestionariusza SGRQ.

Obliczone różnice średnich końcowych po 12, 24, 38, 52 oraz 64-tygodniowym okresie leczenia wykazują znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji. A zatem po analizowanym okresie leczenia (tj. po 12, 24, 38, 52 oraz 64 tyg.) w grupie IND/GLY odnotowano znamienne wyższą poprawę w ocenie jakości życia wg SGRQ w porównaniu do samego glikopironium.

Mając powyższe na uwadze, należy wnioskować, iż leczenie IND/GLY wykazuje wyższą skuteczność w zakresie oceny jakości życia pacjentów wg kwestionariusza SGRQ w porównaniu do terapii samym glikopironium.

11.4.5. Ocena aspektów choroby według pacjenta

W próbie klinicznej SPARK dokonano oceny aspektów choroby w zakresie oceny odsetka dni bez leku ratunkowego. Parametry były rejestrowane przez pacjentów w prowadzonych przez nich elektronicznych dziennikach.

Należy podkreślić, iż uwzględniona różnica średnich końcowych jest wyrażona za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 196.
Punkty końcowe związane z oceną aspektów choroby według pacjenta: odsetek dni bez leku ratunkowego po 64 tyg. leczenia (SPARK)*; IND/GLY vs GLY [6]

Badanie	Interwencja	N	LSM (SE)	Różnica średnich końcowych* (95% CI), p	GRADE
SPARK (IIA)	IND/GLY	701	29,36 (1,445)	7,71 (4,79; 10,62) p < 0,001 [^]	średnia**
	GLY	720	21,65 (1,410)		

[^] Istotny statystycznie; LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean, LSM)

[#] Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

^{*} Różnica średnich końcowych dla porównania IND/GLY vs TIO wyrażona za pomocą LSM (*least squares mean*) oraz obliczona przez autorów badania

Jak wskazują powyższe informacje, odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (p < 0,001) w odsetku dni bez użycia leku ratunkowego. Różnica średnich końcowych wynosi 7,71 (95% CI: 4,79; 10,62), a zatem dla 64-tyg. okresu obserwacji u pacjentów otrzymujących IND/GLY obserwujemy dłuższy odsetek dni bez zastosowania leku ratunkowego w porównaniu do grupy kontrolnej (GLY).

W czasie badania *SPARK* dozwolone było stosowanie salbutamolu, jako leku ratunkowego. W okresie leczenia zastosowanie ww. leku zmniejszyło się w obu porównywanych grupach (IND/GLY oraz GLY) odpowiednio do 2,3 (SE = 0,13) wziewów na dzień (*puff per day*) w grupie ocenianej interwencji oraz do 1,5 (SE = 1,3) wziewów na dzień w grupie glikopironium. Różnica średnich zmian (IND/GLY vs GLY) w średniej liczbie wziewów salbutamolu na dobę wynosi -0,81 z poziomem istotności statystycznej p < 0,0001. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. A zatem, w grupie ocenianej interwencji (IND/GLY) obserwujemy istotnie mniejszą liczbę wziewów salbutamolu na dobę niż w grupie kontrolnej (GLY).

11.5. Profil bezpieczeństwa

Autorzy badania *SPARK* analizowali bezpieczeństwo interwencji (IND/GLY vs GLY) z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie udziału w badaniu;
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (poważne oraz inne niż poważne);
- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane pogrupowane według MedDRA *System Organ Class* (SOC) występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji pacjentów poddanych lub nie poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (*modified safety set population: mSAF*).

Pacjentów analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji. A zatem, analiza ITT nie została zachowana. Jedynie w przypadku oceny przerwania udziału w badaniu wyniki przedstawiono na populację ITT.

Należy podkreślić, iż częstość wystąpienia zaostrzeń POChP nie było rozpatrywane jako zdarzenia niepożądane.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

11.5.1. Zgony

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego podczas 68 tyg. obserwacji (64 tyg. + 30 dni obserwacji) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 197.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu obserwacji; IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	23 (3,2)	1,06 (0,56; 2,02)	-	średnia [^]
	GLY	740	22 (3,0)			

[^]Analiza ITT nie zachowana

W obu porównywanych grupach pacjentów odnotowano zbliżoną częstość występowania zgonów (3,2% w grupie IND/GLY oraz 3,0% wśród pacjentów leczonych GLY).

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia oraz co najmniej 30-dniowego okresu obserwacji wynosi 1,06 (95% CI: 0,56; 2,02). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

11.5.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej SPARK analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

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

Tabela 198.

Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
SPARK (II A)	Ogółem	IND/GLY	741	171 (23,1)	0,80 (0,62; 1,01)	-	wysoka
		GLY	741	203 (27,4)			
	Z powodu AEs	IND/GLY	741	59 (8,0)	0,87 (0,59; 1,28)	-	wysoka
		GLY	741	67 (9,0)			
	Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	741	18 (2,4)	0,55 (0,29; 1,02)	-	wysoka
		GLY	741	32 (4,3)			

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była niższa w grupie ocenianej interwencji (23,1%) w porównaniu do GLY (27,4%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,80 (95% CI: 0,62; 1,01). Otrzymany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych glikopironium odnotowano nieznacznie wyższą (9%) w porównaniu z IND/GLY (8%) częstość wystąpienia przerwania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans nie wykazuje jednak znamienności statystycznej i wynosi 0,87 (95% CI: 0,59; 1,28).

Dane powyżej wskazują, że częstość przerwania badania z powodu niezadawalającego wyniku leczenia była niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją (2,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej (4,3%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,29; 1,02) i jest nieistotny statystycznie.

Obliczony parametr NNT dla w/w punktu końcowego wynosi 38 (95% CI: 22; 129). A zatem należy leczyć dodatkowo 38 pacjentów indakaterolem stosowanym w jednym inhalatorze z glikopironium zamiast tiotropium przez okres 64 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia.

11.5.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej SPARK analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 199.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); (populacja safety set); IND/GLY vs TIO (SPARK)**

Badanie	Przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	AEs ogółem	IND/GLY	729	79 (10,8)	1,22 (0,85; 1,74)	-	średnia^
		GLY	740	86 (11,6)			
	Z powodu SAEs	IND/GLY	729	61 (8,4)	1,26 (0,84; 1,9)	-	średnia^
		GLY	740	57 (7,7)			
	Z powodu innych niż SAEs	IND/GLY	729	18 (2,5)	1,08 (0,52; 2,24)	-	średnia^
		GLY	740	29 (3,9)			

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

** Wyniki zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [6]

^Analiza ITT nie zachowana

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs TIO) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania przez pacjentów leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych:

- Ogółem [OR = 1,22 (95% CI: 0,85; 1,74)];
- Z powodu SAEs [OR = 1,26 (95% CI: 0,84; 1,90)];
- Z powodu innych niż SAEs [OR = 1,08 (95% CI: 0,52; 2,24)].

11.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 200.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; (populacja safety set); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
SPARK (II A)	IND/GLY	729	167 (23)	0,93 (0,73; 1,19)	-	średnia^
	GLY	740	179 (24)			

^Analiza ITT nie zachowana

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (23% vs 24%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,93 (95% CI: 0,73; 1,19). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. W ramach analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, największy odsetek dotyczył wystąpienia pogorszenia POChP (15% pacjentów z grupy ocenianej interwencji vs 16% z grupy kontrolnej).

Dodatkowo, w badaniu przedstawiono dane dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według *System Organ Class* występujących w czasie leczenia, jak również częstość wystąpienia u pacjentów ≥ 1 ciężkiego sercowo-naczyniowego oraz mózgowo-naczyniowego zdarzenia niepożądanego (CCV). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 201.

Liczbę, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; (populacja *safety set*); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729] n (%)	GLY [N = 740] n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim CCV	27* (3,7)	25* (3,4)	1,1 (0,61; 2)	-	średnia#
Zaburzenia serca:	22 (3)	27 (4)	0,82 (0,44; 1,51)	-	średnia#
Migotanie przedsionków	6 (1)	3 (<1)	2,04 (0,43; 12,64)	-	średnia#
Zawał serca	2 (<1)	3 (<1)	0,68 (0,12; 3,93)^	-	średnia#
Ostry zawał serca	1 (<1)	4 (1)	0,25 (0,005; 2,56)	-	średnia#
Zatrzymanie akcji serca	1 (<1)	4 (1)	0,25 (0,005; 2,56)	-	średnia#
Niewydolność serca	1 (<1)	1 (<1)	1,02 (0,06; 16,25)^	-	średnia#
Zaburzenia żołądka i jelit	8 (1)	13 (2)	0,63 (0,26; 1,48)^	-	średnia#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 (1)	9 (1)	0,79 (0,29; 2,11)^	-	średnia#
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	75 (10)	85 (11)	0,88 (0,63; 1,24)	-	średnia#
Zapalenie płuc	23 (3)	25 (3)	0,93 (0,5; 1,73)	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg oddechowych	14 (2)	24 (3)	0,58 (0,28; 1,19)	-	średnia#
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	6 (1)	5 (1)	1,22 (0,37; 3,99)^	-	średnia#
Zapalenie oskrzeli	4 (1)	2 (<1)	2,04 (0,29; 22,56)	-	średnia#
Płatowe zapalenie płuc	4 (1)	2 (<1)	2,04 (0,29; 22,56)	-	średnia#
Bakteryjne infekcje dolnych dróg oddechowych	2 (<1)	5 (1)	0,4 (0,04; 2,48)	-	średnia#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 (1)	6 (1)	1,35 (0,47; 3,88)^	-	średnia#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 (1)	4 (1)	1,27 (0,34; 4,71)^	-	średnia#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 (1)	3 (<1)	2,38 (0,54; 14,32)	-	średnia#
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	13 (2)	16 (2)	0,82 (0,36; 1,84)	-	średnia#
Nowotwór złośliwy płuc	3 (<1)	0 (0)	7,52 (0,78; 72,43)^	-	średnia#
Zaburzenia układu nerwowego	13 (2)	7 (1)	1,86 (0,77; 4,51)^	-	średnia#
Zaburzenia psychiczne	5 (1)	3 (<1)	1,68 (0,42; 6,73)^	-	średnia#
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (<1)	4 (1)	0,76 (0,17; 3,36)^	-	średnia#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	114 (16)	123 (17)	0,93 (0,7; 1,24)	-	średnia#

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
piersiowej i śródpiersia					
Nasilenia objawów POChP (COPD worsening)	107 (15)	116 (16)	0,93 (0,69; 1,24)	-	średnia#
Ostra niewydolność oddechowa	7 (1)	6 (1)	1,19 (0,4; 3,53)^	-	średnia#
Niewydolność oddechowa	5 (1)	7 (1)	0,73 (0,23; 2,26)^	-	średnia#
Duszność	5 (1)	2 (<1)	2,55 (0,42; 26,83)	-	średnia#
Odma płucna	0 (0)	5 (1)	0,09 (0,0; 1,1)^^	-	średnia#
Zaburzenia układu naczyniowego	7 (1)	3 (<1)	2,38 (0,54; 14,32)	-	średnia#

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Analiza ITT nie zachowana

Jak wynika z wyżej przedstawionych danych, do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych wg SOC wśród pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję (IND/GLY) należą: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (16%) oraz infekcje i zakażenia pasożytnicze (10%). Podobną sytuację obserwujemy w grupie kontrolnej (GLY).

W przypadku wszystkich ocenianych przez autorów badania SPARK ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie. A zatem należy wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa w zakresie omawianego punktu końcowego.

11.5.5. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE oraz non-MACE)

W próbie klinicznej SPARK analizowali częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego (IND/GLY vs GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 202.

Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); (populacja *safety set*); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n* (%)	n* (%)			
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)					
MACE ogółem	10 (1,4)	15 (2,0)	0,67 (0,27; 1,61)	-	średnia#
Zawał serca niezakończony zgonem	4 (0,5)	6 (0,8)	0,68 (0,2; 2,35)		średnia#
Niestabilna dławica piersiowa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	średnia#
Udar niezakończony zgonem¹	4 (0,5)	4 (0,5)	1,02 (0,25; 4,07)^	-	średnia#

Zdarzenia sercowo-naczyniowe		IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		n* (%)	n* (%)			
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji ²		2 (0,3)	3 (0,4)	0,68 (0,12; 3,93) [^]	-	średnia#
Rewaskularyzacja wieńcowa (CABG lub PCI)		2 (0,3)	4 (0,5)	0,52 (0,1; 2,58) [^]	-	średnia#
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (non-MACE)						
Non-MACE ogółem		19 (2,6)	14 (1,9)	1,39 (0,65; 3,02)	-	średnia#
Migotanie/ trzepotanie przedsionków	Nowe	9 (1,2)	6 (0,8)	1,52 (0,55; 4,2) [^]	-	średnia#
	nawracające / trwałe	6 (0,8)	15 (2,0)	0,4 (0,13; 1,1)	-	średnia#
Migotanie przedsionków	Nowe	8 (1,1)	5 (0,7)	1,16 (0,42; 3,21) [^]	-	średnia#
	nawracające / trwałe	6 (0,8)	14 (1,9)	0,43 (0,13; 1,2) [^]	-	średnia#
Trzepotanie przedsionków	Nowe	<1 (0,1)	<1 (0,1)	1,02 (0,06; 16,25) [^]	-	średnia#
	nawracające / trwałe	0 (0,0)	2 (0,3)	0,14 (0,009; 2,20) [^]	-	średnia#

¹ udar (wylew krwi do mózgu) niezakończony zgonem = *non-fatal stroke*

[^] Obliczono metodą Peto

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

Analiza ITT nie zachowana

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE) ogółem jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, a obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie. W wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie wykazują również znamienności statystycznej, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych grup (IND/GLY vs GLY).

11.5.6. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz pozostałe zdarzenia niepożądane

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas leczenia odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 203.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych; (populacja safety set); IND/GLY vs GLY (SPARK)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Ogółem**	678 (93)	694 (94)	0,88 (0,57; 1,36)	-	średnia#
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	636 (87)	651 (88)	0,93 (0,68; 1,29)	-	średnia#
Bakteryjne infekcje górnych dróg układu oddechowego	132 (18)	133 (18)	1,01 (0,77; 1,33)	-	średnia#
Zapalenie nosogardzieli	98 (13)	81 (11)	1,26 (0,91; 1,75)	-	średnia#
Wirusowe infekcje górnych dróg układu oddechowego	74 (10)	77 (10)	0,97 (0,68; 1,38)	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg układu oddechowego	58 (8)	83 (11)	0,68 (0,47; 0,99)	NNT: 31 (16; 402)	średnia#
Kaszel	41 (6)	39 (5)	1,07 (0,66; 1,73)	-	średnia#
Zapalenie oskrzeli	35 (5)	38 (5)	0,93 (0,56; 1,53)	-	średnia#
Zapalenie płuc	33 (5)	36 (5)	0,93 (0,55; 1,55)	-	średnia#
Nadciśnienie	32 (4)	22 (3)	1,5 (0,83; 2,73)	-	średnia#
Ból głowy	30 (4)	33 (4)	0,92 (0,54; 1,57)	-	średnia#
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	28 (4)	25 (3)	1,14 (0,64; 2,06)	-	średnia#
Gorączka	27 (4)	25 (3)	1,1 (0,61; 2)	-	średnia#
Infekcje układu moczowego	27 (4)	20 (3)	1,38 (0,74; 2,63)	-	średnia#
Ból gardła	26 (4)	32 (4)	0,82 (0,46; 1,43)	-	średnia#
Ból pleców	25 (3)	34 (5)	0,74 (0,42; 1,29)	-	średnia#
Duszności	25 (3)	44 (6)	0,56 (0,33; 0,95)	-	średnia#
Grypa	23 (3)	22 (3)	1,06 (0,56; 2,02)	-	średnia#
Obrzęk obwodowy	23 (3)	18 (2)	1,31 (0,67; 2,59)	-	średnia#
Biegunka	21 (3)	11 (1)	1,97 (0,9; 4,55)	-	średnia#
Zapalenie gardła	17 (2)	11 (1)	1,58 (0,69; 3,76)	-	średnia#
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	16 (2)	13 (2)	1,25 (0,56; 2,86)	-	średnia#
Hipercholesterolemia	14 (2)	11 (1)	1,3 (0,54; 3,18)	-	średnia#
Zawroty	13 (2)	12 (2)	1,1 (0,46; 2,66)	-	średnia#

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Niestrawność	13 (2)	10 (1)	1,32 (0,58; 3,02)^	-	średnia#
Zapalenie żołądka	13 (2)	5 (1)	2,67 (0,89; 9,61)	-	średnia#
Ból mięśniowo-szkieletowy	13 (2)	9 (1)	1,47 (0,63; 3,41)^	-	średnia#
Cukrzyca typu 2	13 (2)	9 (1)	1,47 (0,63; 3,41)^	-	średnia#
Bóle stawów	12 (2)	11 (1)	1,11 (0,49; 2,53)^	-	średnia#
Zapalenie zatok	12 (2)	20 (3)	0,6 (0,27; 1,31)	-	średnia#
Migotanie przedsionków	11 (2)	10 (1)	1,12 (0,47; 2,65)^	-	średnia#
Kandydoza jamy ustnej	11 (2)	10 (1)	1,12 (0,47; 2,65)^	-	średnia#
Nudności	10 (1)	12 (2)	0,84 (0,36; 1,96)^	-	średnia#
Słuczenia	9 (1)	5 (1)	1,81 (0,63; 5,18)^	-	średnia#
Choroba refluksowa przełyku	9 (1)	5 (1)	1,81 (0,63; 5,18)^	-	średnia#
Hiperlipidemia	9 (1)	4 (1)	2,3 (0,64; 10,26)	-	średnia#
Ból kończyn	9 (1)	8 (1)	1,14 (0,44; 2,97)^	-	średnia#
Nieżyt nosa	9 (1)	10 (1)	0,91 (0,37; 2,26)^	-	średnia#
Ból zęba	9 (1)	4 (1)	2,3 (0,64; 10,26)	-	średnia#
Ból górnej części brzucha	8 (1)	7 (1)	1,16 (0,42; 3,21)^	-	średnia#
Łagodny przerost gruczołu krokowego	8 (1)	7 (1)	1,16 (0,42; 3,21)^	-	średnia#
Zaparcia	8 (1)	13 (2)	0,63 (0,26; 1,48)^	-	średnia#
Infekcje dolnych dróg oddechowych, bakteryjne	8 (1)	12 (2)	0,68 (0,28; 1,64)^	-	średnia#
Ból brzucha	7 (1)	12 (2)	0,60 (0,24; 1,47)^	-	średnia#
Ostra niewydolność oddechowa	7 (1)	7 (1)	1,02 (0,35; 2,91)^	-	średnia#
Bezsenna	7 (1)	6 (1)	1,19 (0,4; 3,53)^	-	średnia#
Wzrost plwociny	7 (1)	13 (2)	0,55 (0,23; 1,34)^	-	średnia#

**Z wyłączeniem pacjentów, którzy zmarli podczas okresu obserwacji, ale włączając zaostrzenia POChP

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Analiza ITT nie zachowana

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów leczonych IND/GLY jest zbliżona do analogicznej częstości w grupie otrzymujących GLY (93% vs 94%). Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 64 tyg. leczenia wynosi 0,88 (95% CI: 0,57;

1,36). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej stosującej GLY częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u $\geq 3\%$ pacjentów): infekcje dolnych dróg układu oddechowego, ból pleców, duszność.

Terapia GLY związana była z niższymi (różnica np. o 1%) niż w grupie leczonej IND/GLY odsetkami pacjentów, u których podczas 64-tygodniowego okresu leczenia wystąpiły (brano pod uwagę tylko AEs występujące u $\geq 3\%$ pacjentów): zapalenia nosogardzieli, kaszel, nadciśnienie, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, infekcje układu moczowego.

Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych była niska (poniżej 3%).

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń, wykazano znamienność statystyczną jedynie w szansie wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych. Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99), a zatem po 64-tygodniowym okresie leczenia szansa wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w grupie IND/GLY stanowi 99% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone dla wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

11.5.1. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA SOC

W badaniu SPARK analizowano również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie 64-tyg. leczenia pogrupowanych według MedDRA System Organ Class (SOC). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia AEs wg MedDRA SOC u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 204.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs $\geq 1,5\%$); IND/GLY vs GLY (SPARK)

AEs wg MedDRA SOC±	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	643 (88,2)	662 (89,5)	0,88 (0,63; 1,24)	-	średnia#
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	398 (54,6)	402 (54,3)	1,01 (0,82; 1,25)	-	średnia#
Zaburzenia żołądka i jelit	114 (15,6)	89 (12,0)	1,36 (1,0; 1,85)	-	średnia#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	98 (13,4)	82 (11,1)	1,25 (0,9; 1,73)	-	średnia#
Zaburzenia ogólne oraz i stany w miejscu podania	82 (11,2)	86 (11,6)	0,96 (0,69; 1,35)	-	średnia#

AEs wg MedDRA SOC±	IND/GLY [N = 729]	GLY [N = 740]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia układu nerwowego	68 (9,3)	72 (9,7)	0,95 (0,66; 1,37)	-	średnia#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53 (7,3)	51 (6,9)	1,06 (0,7; 1,61)	-	średnia#
Zaburzenia układu naczyniowego	52 (7,1)	38 (5,1)	1,42 (0,9; 2,25)	-	średnia#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	48 (6,6)	37 (5,0)	1,34 (0,84; 2,14)	-	średnia#
Zaburzenia serca	44 (6,0)	62 (8,4)	0,7 (0,46; 1,07)	-	średnia#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34 (4,7)	31 (4,2)	1,12 (0,66; 1,91)	-	średnia#
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	22 (3,0)	22 (3,0)	1,02 (0,53; 1,94)	-	średnia#
Zaburzenia psychiczne	22 (3,0)	20 (2,7)	1,12 (0,58; 2,18)	-	średnia#
Zaburzenia okulistyczne	19 (2,6)	22 (3,0)	0,87 (0,44; 1,71)	-	średnia#
Zaburzenia nerek i układu moczowego	18 (2,5)	24 (3,2)	0,76 (0,38; 1,47)	-	średnia#
Badania diagnostyczne	16 (2,2)	25 (3,4)	0,64 (0,32; 1,26)	-	średnia#
Zaburzenia ucha i błędnika	15 (2,1)	12 (1,6)	1,27 (0,55; 3,0)	-	średnia#
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15 (2,1)	14 (1,9)	1,09 (0,49; 2,46)	-	średnia#
Zaburzenia krwi i układ limfatyczny	13 (1,8)	11 (1,5)	1,2 (0,49; 2,99)	-	średnia#
Zaburzenia wątrobowe	12 (1,6)	5 (0,7)	2,46 (0,8; 8,96)	-	średnia#

#Analiza ITT nie zachowana

± Pacjent z zdarzeniami niepożądanymi występującymi w obrębie różnych kategorii systemu SOC był liczony oddzielnie w zakresie danej kategorii;

Po 64-tygodniowym okresie leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według SOC zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze (ze zbliżoną częstością w obu grupach).

W przypadku wszystkich ocenianych przez autorów badania SPARK zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

12.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę (produkt leczniczy Ultibro Breezhaler®) poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Ultibro Breezhaler® (indakaterol/glikopironium 110/50 µg – w jednym inhalatorze) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 09 stycznia 2014 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

12.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Breezhaler® (indakaterol/glikopironium 110/50 µg – w jednym inhalatorze).

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

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

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia np. o badania bez adekwatnej grupy kontrolnej, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 4.2.

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

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest lek zawierający dwie substancje czynne: indakaterol i glikopironium podawany w postaci wziewnej.

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

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultibro Breezhaler®

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

Prezentacja profilu bezpieczeństwa opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® i jego poszczególnych składników.

Doświadczenie z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® obejmuje ekspozycję na zalecaną dawkę terapeutyczną przez okres do 15 miesięcy.

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® powodował podobne działania niepożądane jak jego poszczególne składniki. Produkt ten zawiera indakaterol i glikopironium, dlatego po zastosowaniu produktu złożonego można spodziewać się, że rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą podobne jak po zastosowaniu każdego z tych składników.

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się występowaniem typowych objawów po zastosowaniu leków przeciwcholinergicznym i beta-adrenergicznym, związanych z działaniem poszczególnych składników produktu złożonego. Do innych najczęstszych działań niepożądanych związanych z tym produktem (zgłaszanych u co najmniej 3% pacjentów leczonych produktem Ultibro Breezhaler®, a także u większej liczby pacjentów w porównaniu z grupą placebo) należał kaszel oraz ból części ustnej gardła (w tym podrażnienie gardła).

Działania niepożądane zgłaszane podczas pierwszych sześciu miesięcy przedstawione zbiorczo dla dwóch badań głównych III fazy, trwających 6 i 12 miesięcy (źródłowa baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z okresu 6 miesięcy), są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 205.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Ultibro Breezhaler® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Układ/narząd/działania niepożądane	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ²	zapalenie części nosowej gardła ² , zakażenie układu moczowego ² , zapalenie zatok ² , zapalenie błony śluzowej nosa ²	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	cukrzyca i hiperglikemia ²
Zaburzenia psychiczne	-	-	bezsenna ²
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy ² , ból głowy ²	parestezje ²
Zaburzenia oka	-	-	jaskra ¹
Zaburzenia serca	-	-	choroba niedokrwienna serca ² , migotanie przedsionków ² , tachykardia ² , kołatanie serca ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	kaszel ² , ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła ²	paradoksalny skurcz oskrzeli ³ , krwawienie z nosa ²
Zaburzenia żołądka i jelit	-	niestrawność ² , próchnica zębów ² , zapalenie żołądka i jelit ³	suchość błony śluzowej jamy ustnej ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle mięśniowo-szkieletowe ²	skurcze mięśni ² , bóle mięśni ² , ból kończyny ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	niedrożność pęcherza i zatrzymanie moczu ²

Układ/narząd/działania niepożądane	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	gorączka ¹ , ból w klatce piersiowej ²	obrzęk obwodowy ² , uczucie zmęczenia ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	świąd, wysypka ²

¹Działanie niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Ultibro Breezhaler®, ale nie zgłaszane dla poszczególnych składników.

²Działanie niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Ultibro Breezhaler® oraz w przypadku stosowania przynajmniej jednego z jego składników.

³Działanie niepożądane obserwowane po zastosowaniu przynajmniej jednego z jego składników, jednak nieobserwowane po zastosowaniu produktu Ultibro Breezhaler®; kategoria częstości zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA dla poszczególnych składników.

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

Należy dodatkowo podkreślić, że zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu indakaterolu (jednego ze składników wchodzących w skład produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne (szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy, pokrzywka, wysypka skórna), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować alternatywne leczenie.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Należy podkreślić, że jednoczesne podawanie doustnych inhalacji indakaterolu i glikopironium w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę obu składników. Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z produktem leczniczym Ultibro Breezhaler®. Informacje o możliwych interakcjach są na podstawie danych o potencjalnych interakcjach każdego ze składników produktu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 206
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [3]

Zalecenia	Leki/Leczenie	Opis
Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane	Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne	Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptorów beta ₂ -adrenergicznych. Dlatego też produktu Ultibro Breezhaler® nie należy stosować jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.
	Leki przeciwcholinergiczne	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® i innych produktów leczniczych zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i dlatego nie jest zalecane.

Zalecenia	Leki/Leczenie	Opis
	Leki sympatykomimetyczne	Jednoczesne podawanie innych leków sympatykomimetycznych (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem indakaterolu.
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania	Leczenie hipokaliemii	Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta ₂ -adrenergicznych, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania
Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania	Interakcje metaboliczne	Blokowanie głównych czynników inaktywacji indakaterolu, CYP3A4 oraz glikoproteiny P (P-gp) zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol nawet dwukrotnie. Stopień ekspozycji, zwiększający się z powodu interakcji, nie wzbudzał żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, biorąc pod uwagę doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa leczenia indakaterolem w badaniach klinicznych obejmujących okres maksymalnie jednego roku z zastosowaniem dawek maksymalnie dwukrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka indakaterolu.
	Cymetydyna lub inne inhibitory transportu kationów organicznych	W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za mającą udział w wydalaniu glikopironium przez nerki, powodowała zwiększenie całkowitej ekspozycji na glikopironium (AUC) o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium z cymetydyną lub innymi inhibitorami transportu kationów organicznych.

Podsumowując powyższe dane należy pamiętać, że produktu Ultibro Breezhaler® nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi inne leki z grupy długo działających agonistów receptorów beta-adrenergicznych lub długo działających antagonistów receptorów muskarynowych, leków z grup farmakoterapeutycznych, do których należą składniki produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®.

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla takich populacji pacjentów jak: dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat), kobiety w ciąży i karmiące piersią, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Zgodnie z ChPL należy zachować szczególną ostrożność w sytuacji podawania preparatu Ultibro Breezhaler® [3] kobietom w ciąży i karmiącym piersią, dzieciom i młodzieży, osobom dializowanym oraz pacjentom z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Tabela 207

Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Ultibro Breezhaler® [3]

Grupa pacjentów	Wskazania
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)	Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).
Dzieci i młodzież (< 18 lat)	Stosowanie produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® u dzieci. Nie ma dostępnych danych.
Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek	Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.
Pacjenci z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek	U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ należy go stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Ultibro Breezhaler® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.
Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie	Należy zachować ostrożność stosując produkt Ultibro Breezhaler® u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze). Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QTc (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms) i dlatego brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w tych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt Ultibro Breezhaler® w tych grupach pacjentów.
Pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania	Brak danych dotyczących pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® u tych pacjentów. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Ultibro Breezhaler® w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.
Pacjenci z zatrzymaniem moczu	Brak danych dotyczących pacjentów z zatrzymaniem moczu, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® u tych pacjentów.
Pacjenci z cukrzycą	Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta ₂ -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia produktem Ultibro Breezhaler® u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w osoczu. W trakcie badań klinicznych, znaczące klinicznie zmiany stężenia glukozy we krwi występowały u większej liczby pacjentów leczonych produktem Ultibro Breezhaler® w zalecanej dawce (4,1%) niż w grupie placebo (2,3%). Nie badano produktu Ultibro Breezhaler® u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą.
Pacjenci z drgawkami lub tyreotoksykozą	Należy zachować ostrożność stosując produkt Ultibro Breezhaler® u pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta ₂ -adrenergicznych.
Kobiety w ciąży	Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Ultibro Breezhaler® u kobiet w ciąży.
Kobiety karmiące piersią	Nie wiadomo, czy indakaterol, glikopironium i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Stosowanie produktu Ultibro Breezhaler® u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.

Grupa pacjentów	Wskazania
Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.	

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler® jest wskazany do codziennego stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® nie należy stosować w leczeniu astmy ze względu na brak danych w tym wskazaniu, jak również nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli. W badaniach klinicznych z produktem Ultibro Breezhaler® nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli. Jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować leczenie alternatywne.

12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

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

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* [4] zamieszczono informację, iż dn. 19 września 2013 r. zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® na terenie całej Unii Europejskiej (EU/1/13/862/001-006). Na stronie EMA zostało opublikowane streszczenie EPAR dla omawianego produktu leczniczego [7].

Dokument EPAR [7] podaje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ultibro Breezhaler® (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia). Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Ultibro Breezhaler® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Działanie leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w celu złagodzenia objawów POChP było istotne klinicznie. Jednak CHMP uznał, że zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń pod wpływem tego leku było zbyt małe, aby zalecić jego stosowanie w celu zmniejszenia tej częstości. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania lek Ultibro Breezhaler® jest porównywalny z indakaterolem i glikopironium stosowanymi jako osobne leki. Działania niepożądane obserwowane w badaniach były zasadniczo łagodne i uznano je za możliwe do kontrolowania.

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

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa preparatu Ultibro Breezhaler®, aktualne na dzień 20 listopada 2013 r.,

12.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

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

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono, więc randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone na jak najliczniejszej populacji pacjentów oraz z długim horyzontem czasowym, (≥ 26 tyg.) w których bezpośrednio porównano bezpieczeństwo indakaterolu podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 μg raz na dobę (IND/GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego.

Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

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

- SHINE [8, 9, 10];

Badania dla długiego czasu obserwacji (52 tyg. obserwacji):

- ENLIGHTEN [11,12, 13];

Należy podkreślić, iż badanie SHINE zostało włączone do analizy głównej raportu (porównania: IND/GLY vs TIO; IND/GLY vs monokomponenty tj. GLY oraz IND).

12.7. Krótki okres obserwacji (26 tyg.): SHINE [8, 9, 10]

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym dla 26-tygodniowego okresu obserwacji porównano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg (IND/GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zawiązania od umiarkowanego do ciężkiego (SHINE). W próbie klinicznej SHINE przedstawiono również dane dla 26-tygodniowego okresu obserwacji dotyczące porównania ocenianej interwencji z tiotropium (TIO), indakaterolem (IND) oraz glikopironium (GLY) (wyniki dla tych porównań są zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia wg PICO i zostały opisane w analizie głównej).

Autorzy raportu włączyli badanie SHINE do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby, jak również istotne informacje dotyczące odnotowanych zdarzeń niepożądanych dla 26-tygodniowego okresu obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania SHINE przedstawiono w analizie głównej niniejszego raportu.

Włączone do analizy badanie SHINE cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów. W badaniu SHINE losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajnienie kodu randomizacji. Analizowana próba kliniczna jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora Breezhaler.

12.7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania SHINE przedstawiono w analizie głównej niniejszego raportu. Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania SHINE dla grupy IND/GLY oraz placebo przedstawiono poniżej.

Tabela 208.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE) [8]

Parametr	SHINE (II A)	
	IND/GLY	PL
Liczebność populacji, N	474	232
Średni wiek w latach (SD)	64,0 (8,9)	64,4(8,6)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	362 (76,4)
	Kobiety	112* (23,6*)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukaska	169 (72,8)
	Azjatycka	63* (27,2*)
	Kaukaska	321 (67,7)
	Azjatycka	140 (29,5)
		71 (30,6)

Parametr		SHINE (II A)	
		IND/GLY	PL
	Inna	13 (2,7)	6 (2,6)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		6,0 (5,5)	6,4 (5,7)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	282 (59,5)	139 (59,9)
	Aktualni palacze	192 (40,5)	93 (40,1)
Stopień ciężkości POChP, n (%)	Umiarkowany	313 (66,0)	157 (67,7)
	Ciężki	161 (34,0)	75 (32,3)
Pacjenci stosujący wGKS w momencie włączenia do badania, (%)		268 (56,5)	134 (57,8)
Zaostrzenia POChP w historii choroby [^] , n (%)	0	352 (74,3)	184 (79,3)
	1	94 (19,8)	37 (15,9)
	≥ 2	28 (5,9)	11 (4,7)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Średnia wartość należytą FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		55,7 (13,2)	55,2 (12,7)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		20,4 (16,8)	19,3 (15,9)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		49,1 (10,1)	48,6 (10,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

Wszystkie porównywane grupy terapeutyczne (IND/GLY vs IND, GLY, PL) są zbieżne pod względem ocenianych cech demograficznych, jak również większości ocenianych cech klinicznych.

12.7.2. Charakterystyka interwencji

Pacjentów w stosunku 2:1 poddano procesowi randomizacji m.in. do grupy: indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopirionium w dawce 110/50 µg raz na dobę (IND/GLY) oraz placebo (PL). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki porównywanych interwencji.

Tabela 209.
Charakterystyka interwencji (SHINE)

Badanie	Interwencja (I)	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
SHINE (II A)	IND/GLY	indakaterol/glikopirionium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	26 tyg. [^]
	PL	placebo imitujące interwencję	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano)	

[^]plus 30 dni okresu *follow-up* po ostatniej wizycie

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

12.7.3. Profil bezpieczeństwa

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

Autorzy badania *SHINE* analizowali bezpieczeństwo IND/GLY vs PL z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs ogółem, ciężkie CCV), zdarzenia niepożądane ogółem, potwierdzone sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*cardio and cerebrovascular adverse events*, CCV), poważne (MACE) oraz inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (non-MACE), zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie IND/GLY oraz parametry życiowe (tj. nieprawidłowości w EKG).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

12.7.3.1. Zgony

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

Tabela 210.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i *follow-up*; IND/GLY vs PL (*SHINE*)

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
SHINE (II A)	IND/GLY	26 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji [^]	474	1 (0,2)	4,43 (0,07; 287,77) [^]
	PL		232	0 (0,0)	
	IND/GLY	Okres <i>follow-up</i> ^{^^}	474	0 (0,0)	-
	PL		232	0 (0,0)	

[^]Zgony, które wystąpiły pomiędzy pierwszym dniem leczenia, a 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku;

^{^^}Zgony, które wystąpiły po 30 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku, ale przed zakończeniem okresu *follow-up*

[^]Obliczono metodą Peto;

W grupie placebo zarówno w okresie leczenia, jak i okresie *follow-up* nie odnotowano przypadków zgonu. Natomiast w grupie ocenianej interwencji wystąpił 1 przypadek zgonu, z powodu raka jelita grubego, jedynie w okresie leczenia. Istotnym jest fakt, że odnotowany zgon w opinii badacza nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

12.7.3.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej SHINE analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

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

Tabela 211.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
SHINE (II A)	Ogółem	IND/GLY	475	38 (8,0)	0,37 (0,22; 0,6)	9 (6; 17)
		PL	234	45 (19,2)		
	Z powodu zdarzeń niepożądanych	IND/GLY	475	5 (1,1)	0,24 (0,06; 0,78)	32 (15; 110)
		PL	234	10 (4,3)		
	Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	475	2 (0,4)	0,12 (0,01; 0,61)	34 (17; 91)
		PL	234	8 (3,4)		

^Obliczone metodą Peto

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można wnioskować o lepszym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (IND/GLY) w porównaniu z grupą kontrolną placebo. Świadczą o tym, uzyskane znamienności statystyczne obliczonych ilorazów szans wystąpienia w okresie leczenia przerwania udziału w badaniu ogółem (OR = 0,37 (95% CI: 0,22; 0,6)), z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,78)) oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (0,12 (95% CI: 0,01; 0,61)). Wszystkie otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

12.7.3.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej SHINE analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 212.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Powody przerwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
SHINE (II A)	AEs	IND/GLY	474	6 (1,3)	0,28 (0,08; 0,88)	33 (16; 151)
		PL	232	10 (4,3)		
	SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,49 (0,06; 3,66)	-
		PL	232	3 (1,3)		
	Inne niż SAEs	IND/GLY	474	3 (0,6)	0,20 (0,03; 0,91)	42 (19; 197)
		PL	232	7 (3,0)		

AEs – zdarzenia niepożądane (*adverse events*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*);

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej możemy stwierdzić, że 26-tygodniowe leczenie

pacjentów z POChP indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę jest terapią bezpieczniejszą od terapii placebo. Świadczą o tym znamienności statystyczne obliczonych ilorazów szans w zakresie oceny częstości występowania przerwania leczenia zarówno z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), jak również zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie.

Należy dodać, iż w zakresie częstości wystąpienia przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych obliczony iloraz szans jest nieistotny statystycznie.

12.7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu SHINE analizowano również częstość wystąpienia dla 26-tygodniowego okresu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (*serious CCV events*). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 213.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR* (95% CI)	NNT/NNH* (95% CI)
SHINE (II A)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	IND/GLY	474	22 (4,6)	0,82 (0,39; 1,81)	-
		PL	232	13 (5,6)		
	Ciężkie CCV	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,05 (0,0007; 3,09)^	-
		PL	232	1 (0,4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczone metodą Peto

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie placebo (5,6%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (4,6%). Obliczony ilorazy szans nie wykazuje jednak znamienności statystycznej.

W 26-tygodniowym okresie leczenia w grupie pacjentów przyjmujących indakaterol w jednym inhalatorze z glikopironium nie odnotowano wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych (poważne CCV). W grupie placebo omawiany punkt końcowy wystąpił u 1 pacjenta. Obliczony ilorazy szans również nie wykazuje jednak znamienności statystycznej.

12.7.3.5. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE oraz non-MACE)

W próbie klinicznej SHINE analizowali częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) oraz innych niż poważne (*non-MACE*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 214.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
SHINE (II A)	MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-
		PL	232	0 (0,0)		
	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-
		PL	232	0 (0,0)		
	Udar niezakończony zgonem	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-
		PL	232	0 (0,0)		
Rewaskularyzacja wieńcowa (CABG lub PCI)	IND/GLY	474	0 (0,0)	-	-	
	PL	232	0 (0,0)			
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)						
SHINE (II A)	Non-MACE ogółem	IND/GLY	474	0 (0,0)	0,05 (0,0007; 3,09)^	-
		PL	232	1 (0,4)		

^Obliczone metodą Peto

^^Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

24-tygodniowa terapia indakaterolu podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę nie wiąże się z wystąpieniem zarówno poważnych oraz innych niż poważne sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Omawiany punkt końcowy nie wystąpił w grupie IND/GLY. Istotnym jest również fakt, iż częstość wystąpienia MACE oraz non-MACE w grupie placebo była stosunkowo niska.

Jedynie u 1 pacjenta z grupy placebo odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych non-MACE. Pomiedzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie.

12.7.3.6. Potwierdzone sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*adjudicated* CCV)

Autorzy badania SHINE analizowali dla 26-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły potwierdzone incydenty CCV (*adjudicated* CCV): migotanie/trzepotanie przedsionków (nowe). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 215.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Potwierdzone zdarzenia CCV (<i>adjudicated</i> CCV)						
SHINE (II A)	Migotanie/trzepotanie przedsionków (nowe)	IND/GLY	474	2 (0,4)	4,44 (0,23; 85,13)^	-
		PL	232	0 (0,0)		

Jedynie u dwóch pacjentów z grupy ocenianej interwencji wystąpiło migotanie/trzepotanie przedsionków. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznych.

12.7.3.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania *SHINE* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) lub kontrolnej (PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 216.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja safety set; GLY, IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
SHINE (II A)	IND/GLY	474	261 (55,1)	0,9 (0,64; 1,25)	-
	PL	232	134 (57,8)		

Dla analizowanego 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Obliczony iloraz szans wynosi 0,90 (955 CI: 0,64; 1,25) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

12.7.3.8. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów

Autorzy badania *SHINE* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dane w zakresie omawianego punktu końcowego pochodzą z publikacji *Bateman 2013* [8], chyba że w tabeli zaznaczono inaczej.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej (IND/GLY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 217.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów z grupy IND/GLY; populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
SHINE (II A)	Nasilenie objawów POChP**	IND/GLY	474	137 (28,9)	0,63 (0,45; 0,89)	10 (6; 35)
		PL	232	91 (39,2)		
	Zapalenie nosogardzieli	IND/GLY	474	31 (6,5)	0,64 (0,35; 1,17)	-
		PL	232	23 (9,9)		
	Kaszel	IND/GLY	474	26 (5,5)	1,62 (0,7; 4,22)	-
		PL	232	8 (3,4)		
	Infekcje górnych dróg układu oddechowego	IND/GLY	474	20 (4,2)	0,74 (0,34; 1,66)	-
		PL	232	13 (5,6)		
	Ból gardła	IND/GLY	474	17 (3,6)	1,2 (0,46; 3,46)	-
		PL	232	7 (3,0)		
	Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	IND/GLY	474	15 (3,2)	1,05 (0,4; 3,09)	-
		PL	232	7 (3,0)		
	Ból głowy#	IND/GLY	474	13 (2,7)	2,15 (0,58; 11,88)	-
		PL	232	3 (1,3)		
	Zapalenie oskrzeli#	IND/GLY	474	11 (2,3)	0,76	-

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		PL	232	7 (3,0)	(0,27; 2,36)	
	Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	IND/GLY	474	10 (2,1)	0,36 (0,14; 0,91)	29 (14; 152)
		PL	232	13 (5,6)		
	Infekcje układu moczowego#	IND/GLY	474	10 (2,1)	4,98 (0,7; 216,97)	-
		PL	232	1 (0,4)		
	Nadciśnienie#	IND/GLY	474	9 (1,9)	2,23 (0,45; 21,31)	-
		PL	232	2 (0,9)		
	Infekcje dolnych dróg oddechowego	IND/GLY	474	9 (1,9)	0,88 (0,26; 3,38)	-
		PL	232	5 (2,2)		
	Nie kardiologiczny ból w klatce piersiowej#	IND/GLY	474	9 (1,9)	4,47 (0,61; 196,8)	-
		PL	232	1 (0,4)		
	Ból pleców	IND/GLY	474	8 (1,7)	0,78 (0,22; 3,06)	-
		PL	232	5 (2,2)		
	Zapalenia gardła#	IND/GLY	474	7 (1,5)	3,46 (0,44; 156,72)	-
		PL	232	1 (0,4)		
	Gorączka#	IND/GLY	474	7 (1,5)	0,85 (0,21; 4,02)	-
		PL	232	4 (1,7)		

**Włączając zaostrzenia POChP

#Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

Po 26-tygodniowym leczeniu ocenianą interwencją (IND/GLY) lub technologią alternatywną (placebo) najczęściej obserwowano wystąpienie nasilenia objawów POChP (włączając zaostrzenia choroby). Częstość wystąpienia ww. zdarzenia niepożądanego była istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji (28,9%) w porównaniu do placebo (39,2%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,63 (95% CI: 0,45; 0,89), a zatem szansa wystąpienia nasilenia objawów POChP w grupie IND/GLY stanowi 63% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto istotnie częściej w grupie placebo (5,6%) w porównaniu do ocenianej interwencji (2,1%) zaobserwowano wystąpienie bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych. Obliczony iloraz szans wynosi 0,36 (95% CI: 0,14; 0,91) i świadczy o istotności statystycznej na korzyść IND/GLY.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

12.7.3.9. Nieprawidłowości w EKG

W badaniu *SHINE* analizowano częstość wystąpienia nieprawidłowości w EKG zdefiniowanych, jako wystąpienie nieprawidłowości w zapisie EKG po raz pierwszy lub klinicznie istotne pogorszenie już występującej nieprawidłowości. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z rekordu na stronie *Novartis Clinical Trial Results Database*. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 218.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja safety set; IND/GLY vs PL (SHINE)

Punkt końcowy	I	N±	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Długość odstępu QTc^ >450ms	IND/GLY	455	22 (4,8)	0,83 (0,38; 1,87)	-
	PL	207	12 (5,8)		
Długość odstępu QTc^ >480ms	IND/GLY	455	2 (0,4)	4,29 (0,22; 85,53)^	-
	PL	207	0 (0,0)		
Długość odstępu QTc >500ms	IND/GLY	455	1 (0,2)	4,28 (0,06; 293,76)^	-
	PL	207	0 (0,0)		
Zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	43 (9,5)	0,98 (0,54; 1,8)	-
	PL	207	20 (9,7)		
Zwiększenie długości odstępu QTc o > 60ms w stosunku do wartości wyjściowej	IND/GLY	455	1 (0,2)	4,28 (0,06; 293,76)^	-
	PL	207	0 (0,0)		

±Liczba pacjentów, dla których w czasie zastosowanego okresu leczenia dostępne były wyniki w zakresie omawianego punktu końcowego
 QTc - oznaczone metodą Fridericia

*Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu na stronie *Novartis CTRD* [9]

^ Obliczono metodą Peto

Odsetek pacjentów z nowo rozpoznaniem, lub pogorszeniem klinicznie znaczącego odstępu QTcF był niski w badanych grupach pacjentów. Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości w EKG.

12.8. Długi okres obserwacji (52 tyg.): ENLIGHTEN [11, 12, 13]

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg (IND/GLY) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (*ENLIGHTEN*).

Autorzy raportu włączyli badanie *ENLIGHTEN* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby, jak również istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych w długim okresie obserwacji (52 tygodnie). Należy podkreślić, iż jest to badanie, którego głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa dla 52 tyg. okresu leczenia w zakresie takich punktów końcowych jak: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Dahl z 2013 roku [11]), [REDACTED]

[REDACTED] oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* [13]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku

niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Dahl 2013* [11], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *ENLIGHTEN* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 219.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*ENLIGHTEN*)

Badanie		<i>ENLIGHTEN (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		5 punktów*
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 49 ośrodków rozmieszczonych w 10 krajach (tj. Europa, Kanada, Francja, Anglia, Węgry, India, Korea, Litwa, Łotwa, Rumunia oraz Południowa Afryka)
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej IND/GLY oraz do grupy placebo (PL). Zastosowano randomizację z warstwowaniem ze względu na status palenia tytoniu (palacz vs były palacz). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił 7-dniowy okres <i>washout</i> oraz 14-dniowy okres <i>run-in</i> . Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>) - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora <i>Breezhaler</i> .
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce równoważności. Głównym celem badania była ogólna ocena bezpieczeństwa IND/GLY (lek złożony zawierający indakaterol/glikopironium 110/50 µg w jednym inhalatorze). Testowano hipotezę umożliwiającą wykazanie braku różnic pomiędzy IND/GLY a PL w ocenie parametrów laboratoryjnych oraz życiowych (QTc, ciśnienie krwi, tętno etc.). Nie testowano hipotezy statystycznej dotyczącej zdarzeń niepożądanych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Przerwanie udziału w badania; ▪ Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane (TEAE); ▪ Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane większe (MACE); ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne (nieprawidłowości w EKG, częstość rytmu serca, ciśnienie krwi, stężenie glukozy, kreatyniny, potasu i inne).
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn przerwania badania
Populacja ITT		Nie zachowano#
Utrata pacjentów z badania		Spośród pacjentów poddanych randomizacji do grupy IND/GLY - 32 (14,2%) pacjentów nie ukończyło badania: 11 (4,9%) - wycofanie zgody na udział w badaniu; 10 (4,4%) - zdarzenia niepożądane; 1 (0,4%) - nieprawidłowe wyniki

Badanie	ENLIGHTEN (II A)
	testów laboratoryjnych; 3 (1,3%) - niezadawalający wynik leczenia; 2 (0,9%) - naruszenie protokołu; 3 (1,3%) - zgon; 2 (0,9%) - utrata z okresu <i>follow-up</i> . W grupie otrzymującej PL – 24 (21,2%) osoby nie ukończyły badania: 6 (5,3%) - wycofanie zgody na udział w badaniu; 6 (5,3%) - zdarzenia niepożądane; 3 (2,7%) - niezadawalający wynik leczenia; 5 (4,4%) - naruszenie protokołu; 1 (0,9%) - zgon; 3 (2,7%) - utrata z okresu <i>follow-up</i> .
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Publikacje do badania	Dahl 2013 [11], [REDACTED] rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [13]
Identyfikator badania	NCT 01120717, CQVA149A2307

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

#Jedynie w ocenie przerwania udziału w badaniu ogółem, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia reguła ITT została zachowana

Włączone do analizy badanie *ENLIGHTEN* cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów. Analizowana próba kliniczna jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Oceniana interwencja, jak również placebo były podawane za pomocą inhalatora SDDPI.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji *safety set*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (IND/GLY: 225 pts vs PL: 113 pts). Pacjentów analizowano, zgodnie z przyjętym leczeniem, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani na drodze procesu randomizacji. A zatem, analiza ITT nie została zachowana.

12.8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *ENLIGHTEN* przedstawiono poniżej.

Tabela 220.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *ENLIGHTEN*

ENLIGHTEN (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu ▪ Mężczyźni oraz kobiety; ▪ Rozpoznanie POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III wg GOLD 2008); ▪ Pacjenci obecnie uzależnieni od palenia papierosów (aktualni palacze) lub byli palacze z historią palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat*; ▪ Wskaźnik FEV₁ na poziomie $< 80\%$ i $\geq 30\%$ przewidywanej wartości należnej; ▪ Wskaźnik FEV₁/FVC po zastosowaniu bronchodilatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi $< 70\%$; ▪ Pacjenci, którzy w prowadzonych przez siebie elektronicznych dziennikach uzyskali 1 punkt w całkowitej ocenie dziennych objawów choroby pomiędzy wizytą 2, a 3 (dzień 14 – dzień 1) lub co najmniej 4 punkty na 7 dni przed wizytą 3.

ENLIGHTEN (II A)

Kryteria wyłączenia

- Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią;
 - Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym);
 - Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2;
 - Stwierdzone w wywiadzie przeciwwskazania lub reakcje/nadwrażliwość w związku z inhalacją antycholinergikami, długo i krótko działających β 2-agonistów lub stosowaniem amin sympatykomimetycznych.
 - Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; > 450 ms (mężczyźni) i > 470 ms (kobiety) podczas wizyty 2 potwierdzone przez centralnego asesora EKG;
 - Pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w EKG w okresie skriningu lub w okresie wyjściowym, które w opinii badacza mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania;
 - Pacjenci, którzy w opinii badacza mieli istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotne choroby:
 - przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (w tym nowotwór płuc lub przebyte nowotwory płuc) za wyjątkiem miejscowego raka podstawnokomórkowego skóry;
 - Współwystępowanie niektórych chorób układu krążenia;
 - Niekontrolowana niedo- lub nadczynność tarczycy, hipokaliemia lub stan hiperadrenergiczny;
 - Jaksra z wąskim kątem przesączania;
 - Objawowy przerost gruczołu krokowego lub niedrożność szyi pęcherza moczowego lub umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek lub zatrzymanie moczu;
 - Wszelkie inne istotne klinicznie nieprawidłowości testów laboratoryjnych lub klinicznie istotny stan pacjenta zagrażający bezpieczeństwu pacjenta lub wpływający na stopień dyscypliny terapeutycznej;
 - Pacjenci, którzy nie mogą skorzystać z elektronicznego dziennika pacjenta;
 - Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie stosować się do zaleceń lekarza (*non-compliance*);
 - Pacjenci, którzy na 30 dni przed skriningiem lub w okresie *run-in* przyjęli szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje;
- Specyficzne kryteria wyłączenia dotyczące POChP
- Pacjenci wymagający długoterminowej codziennej tlenoterapii (> 15 godzin w ciągu dnia) z powodu przewlekłej hipoksemii;
 - Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie POChP i wymagane było podanie antybiotyków lub doustnych sterydów lub hospitalizacja na 6 tyg. przed pierwszą wizytą lub pomiędzy pierwszą, a trzecią wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po minimum 6 tygodniach od ustąpienia ww. zaostrzenia POChP);
 - Pacjenci, u których wystąpiła infekcja dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą (ponowny skrining pacjentów był dozwolony po 4 tygodniach od ustąpienia ww. infekcji);
 - Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc;
 - Pacjenci, którzy przebyli lobektomię płuc lub u których stwierdzono zmniejszenie objętości płuc lub przeprowadzono transplantację płuc;
 - Astma w historii choroby;
 - Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa przyjmujący leki z grupy antagonistów-H1 lub donosowe kortykosteroidy (leczenie w stałych dawkach było dozwolone);
 - Pacjenci z egzemą (atopową), ze znanym wysokim poziomem IgE lub pacjencie z dodatkowymi testami skórnymi;
 - Historia zdiagnozowanego niedoboru alfa-1 antytrypsyny;
 - Aktywne uczestnictwo w programie rehabilitacji pulmonologicznej.

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

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

Tabela 221.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ENLIGHTEN)

Parametr		ENLIGHTEN (II A)	
		IND/GLY	PL
Liczebność populacji, N		225	113
Średni wiek w latach, (SD)		62,5 (8,81)	62,9 (8,14)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	174 (77,3)	86 (76,1)
Rasa pacjentów, n (%)	Kaukazka	178 (79,1)	94 (83,2)
	Azjatycka	47 (20,9)	19 (16,8)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatniego roku, n (%)	0	154 (68,4)	72 (63,7)
	1	56 (24,9)	32 (28,3)
	≥ 2	15 (6,7)	9 (8,0)
Średnie BMI [^] (kg/m ²), (SD)		26,2 (6,15)	27,0 (5,81)
Średnia czas trwania POChP w latach, (SD)		5,82 (5,74)	5,46 (5,10)
Średnia długość palenia, paczko-lat (SD)		36,3 (16,01)	38,1 (15,93)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Byli palacze	123 (54,7)	62 (54,9)
	Aktualni palacze	102 (45,3)	51 (45,1)
Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2010, n (%)	Umiarkowany	154 (68,4)	91 (80,5)
	Ciężki	70 (31,1)	21 (18,6)
	Bardzo ciężki	0 (0,0)	1 (0,9)
Pacjenci, którzy w okresie wyjściowym stosowali wGKS (%)		103 (45,3)	44 (38,9)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,43 (0,52)	1,49 (0,52)
Średnia wartość FEV ₁ po podaniu leków rozszerzających oskrzela w litrach, (SD)		1,62 (0,52)	1,69 (0,51)
Średnia wartość należnej FEV ₁ po bronchodilatatorze w %, (SD)		56,39 (13,27)	59,43 (12,50)
Średnia wartość FEV ₁ /FVC po bronchodilatatorze w %, (SD)		53,36 (9,43)	55,04 (8,45)
Średnia procentowa wartość FEV ₁ podczas próby rozkurczowej po bronchodilatatorze(SD)		15,74 (14,84)	15,59 (14,53)
Cukrzyca typu 2, n (%)		28 (12,4)	9 (8,0)
Choroby układu krążenia w przeszłości, n (%)	Zawał serca	9 (4,0)	3 (2,7)
	Udar	6 (2,7)	2 (1,8)
	Choroba tętnic obwodowych	13 (5,8)	6 (5,3)
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	4 (1,8)	0 (0,0)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Dane zaczerpnięte z rekordu do badania ENLIGHTEN dostępnego na stronie *Novartis Clinical Trial Results Database* [12]

Obie porównywane grupy terapeutyczne (IND/GLY vs TIO) są zbieżne pod względem ocenianych cech demograficznych, jak również większości ocenianych cech klinicznych. Należy jednak podkreślić, że u większego odsetka pacjentów z grupy ocenianej interwencji zdiagnozowano POChP w ciężkim (III stopień wg GOLD 2010 r.) stopniu zaawansowania (31,1% vs 18,6%). Dodatkowo, większy odsetek pacjentów z grupy IND/GLY w okresie wyjściowym przyjmował wziewne kortykosteroidy (45,8% vs 38,9%), miał w przeszłości choroby układu krążenia (np. zawał serca) oraz cukrzycę typu 2 (12,4% vs 8,0%). A zatem, grupa pacjentów przyjmująca ocenianą interwencję jest grupą pacjentów charakteryzującą się nieznacznie wyższym stopniem zaawansowania choroby. Może to mieć wpływ na częstość wystąpienia niektórych (specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej) zdarzeń niepożądanych tj. np. zgony czy ciężkie zdarzenia niepożądane.

12.8.2. Charakterystyka interwencji

Pacjentów w stosunku 2:1 poddano procesowi randomizacji do dwóch grup: indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę (IND/GLY) oraz placebo (PL). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji dla grupy IND/GLY oraz PL.

Tabela 222.
Charakterystyka interwencji (ENLIGHTEN)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
ENLIGHTEN (II A)	IND/GLY	indakaterol/glikopironium 110/50 µg raz dziennie	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano między 8:00-11:00)	52 tyg.
	PL	placebo imitujące interwencję IND/GLY	Wziewnie za pomocą jednego inhalatora <i>Breezhaler</i> (rano między 8:00-11:00)	

W czasie badania dozwolone było stosowanie ratunkowo salbutamolu. W przypadku, gdy przez rozpoczęciem badania pacjenci przyjmowali połączenie kortykosteroidów wziewnych i β₂-mimetyków przełączano ich na monoterapię kortykosteroidami wziewnymi. Pacjenci, stosujący monoterapię kortykosteroidami wziewnymi przed rozpoczęciem badania mogli ją kontynuować.

W czasie badania nie wolno było stosować innych leków rozszerzających oskrzela: LABA (ang. *long acting β₂-agonists*; długodziałający agoniści receptorów β-adrenergicznych) lub LAMA (ang. *long acting muscarinic antagonists*; długodziałające leki przeciwcholinergiczne) oraz teofiliny.

Najczęściej podczas badania pacjenci przyjmowali leczenie dodatkowe w postaci wziewnych kortykosteroidów: 44,4% z grupy IND/GLY oraz 38,1% z grupy placebo.

12.8.3. Profil bezpieczeństwa

Autorzy badania *ENLIGHTEN* analizowali bezpieczeństwo IND/GLY vs PL z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: zgony, przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu

zdarzeń niepożądanych oraz niezadawalającego wyniku leczenia), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs ogółem, SAEs najprawdopodobniej związane z leczeniem), zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE), sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*cardio and cerebrovascular adverse events*, CCV), poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (*major cardiovascular adverse events*, MACE), zdarzenia niepożądane pogrupowane według ciężkości, zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem, parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne. Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji *safety set*, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał (1 pacjent z grupy IND/GLY wycofał zgodę na udział w badaniu zanim przyjął pierwszą dawkę leku i nie jest uwzględniony w ocenie). Jedynie w ocenie przerwania udziału w badaniu wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Zastosowany okres leczenia wynosił 52 tygodnie + 30 dni obserwacji. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

12.8.3.1. Zgony

W obserwacji *ENLIGHTEN* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 223.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (populacja *safety set*); IND/GLY vs PL (*ENLIGHTEN*)

Badanie	Interwencja	Długość obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
<i>ENLIGHTEN</i> (II A)	IND/GLY	52 tyg. leczenia + 30 dni obserwacji [^]	225	4 (1,8)	2,03 (0,2; 100,71)
	PL		113	1 (0,9)	

[^]Analizowano zgony, które wystąpiły pomiędzy pierwszym dniem leczenia, a 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu dla porównania IND/GLY vs PL podczas leczenia oraz 30-dniowego okresu obserwacji wynosi 2,03 (95% CI: 0,2; 100,71) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Istotnym jest fakt, iż żaden z odnotowanych zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem. W grupie ocenianej interwencji odnotowano 4 przypadki zgonu: 1 pacjent popełnił samobójstwo, u dwóch osób wystąpiło zaostrzenie POChP bez obecnego zapalenia płuc oraz u jednej osoby zaostrzenia POChP z współistniejącym zapaleniem płuc. W grupie

kontrolnej placebo wystąpił 1 przypadek zgonu z powodu wypadku samochodowego.

12.8.3.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej *ENLIGHTEN* analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (*unsatisfactory therapeutic effect*). W ocenie tego punktu końcowego została zachowana analiza ITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Tabela 224.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs PL (*ENLIGHTEN*)

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
ENLIGHTEN (II A)	Ogółem	IND/GLY	226	32 (14,2)	0,61 (0,33; 1,16)	-
		PL	113	24 (21,2)		
	Z powodu zdarzeń niepożądanych	IND/GLY	226	10 (4,4)	0,83 (0,26; 2,84)	-
		PL	113	6 (5,3)		
	Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia	IND/GLY	226	3 (1,3)	0,49 (0,07; 3,75)	-
		PL	113	3 (2,7)		

Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano nieznacznie niższą w porównaniu z grupą kontrolną placebo częstość wystąpienia przerwania z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności) podczas 52-tyg. okresu leczenia.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs PL) nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania udziału w badaniu:

- Ogółem [OR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,16)];
- Z powodu zdarzeń niepożądanych [OR = 0,83 (95% CI: 0,26; 2,84)];
- Z powodu niezadawalającego wyniku leczenia [OR = 0,49 (95% CI: 0,07; 3,75)].

12.8.3.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *ENLIGHTEN* analizowano częstość występowania przerwania leczenia (*discontinuation of study drug*) z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs). Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 225.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja *safety set*; IND/GLY vs PL (*ENLIGHTEN*)

Badanie	Powody przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
ENLIGHTEN (II A)	AEs	IND/GLY	225	13 (5,8)	0,92 (0,33; 2,82)	-
		PL	113	7 (6,2)		
	SAEs	IND/GLY	225	12 (5,3)	2,06 (0,54; 11,57)	-
		PL	113	3 (2,7)		

Badanie	Powody przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	Inne niż SAEs	IND/GLY	225	1 (0,4)	0,12 (0,002; 1,26)	-
		PL	113	4 (3,5)		

AEs – zdarzenia niepożądane (*adverse events*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*);

Odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia AEs oraz zdarzeń niepożądanych innych niż SAEs, były nieznacznie niższe w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Jedynie, częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu SAEs była wyższa w grupie IND/GLY w porównaniu do TIO.

Obliczone ilorazy szans dla wszystkich omawianych punktów końcowych są nieistotne statystycznie, wskazując na brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

12.8.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ENLIGHTEN* analizowano również częstość wystąpienia dla 52-tygodniowego okresu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs), ciężkich działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem oraz ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe. Do najczęściej odnotowanych SAEs zaliczono wystąpienia zapalenia płuc. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego (IND/GLY vs PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 226.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (populacja *safety set*); IND/GLY vs PL (*ENLIGHTEN*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem:	37 (16,4)	12 (10,6)	1,66 (0,8; 3,65)	-
Zapalenie płuc	8 (3,6)	0 (0)	8,87 (0,87; ∞)##	-
SAEs najprawdopodobniej związane z leczeniem:				
Nasilenie objawów POChP	2 (0,9*)	0 (0)	4,51 (0,24; 85,53)#	-
Nasilenie objawów POChP^^	2^ (0,9*)	0 (0)	4,51 (0,24; 85,53)#	-
Ciężkie CCV:				
Zaburzenia kardiologiczne	5 (2,2)	0 (0)	5,66 (0,46; ∞)##	-
Zaburzenia kardiologiczne	4 (1,8*)	0 (0)	4,61 (0,33; ∞)##	-
Zaburzenie układu nerwowego	1 (0,4*)	0 (0)	4,49 (0,07; 286,25)#	-

CCV – sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Jeden pacjent miał zarówno nasilenie objawów POChP, jak również zapalenie płuc

^^ Nasilenie objawów POChP = *COPD worsening*; Włączono zaostrzenia POChP

Obliczono metodą Peto

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

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż w grupie chorych przyjmujących ocenianą interwencję odnotowana wyższą niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotnym jest również fakt, iż w grupie kontrolnej nie wystąpiły przypadki ciężkiego zapalenia płuc, ciężkie zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane

z leczeniem, jak również ciężkie incydenty CCV (wynika to najprawdopodobniej z różnic na poziomie charakterystyki wyjściowej pacjentów, patrz Tabela 221).

Obliczone ilorazy szans dla wszystkich omawianych powyżej ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

12.8.3.5. Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)

W próbie klinicznej *ENLIGHTEN* analizowali wystąpienie poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego (IND/GLY vs PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 227.
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (populacja *safety set*); IND/GLY vs PL (*ENLIGHTEN*)

MACE	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem:	2 (0,9)	0 (0)	4,51 (0,24; 85,53)#	-
Udar niezakończony zgonem¹	1 (0,4)	0 (0)	4,49 (0,07; 286,25)#	-
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji²	1 (0,4)	0 (0)	4,49 (0,07; 286,25)#	-

¹ udar (wylew krwi do mózgu) niezakończony zgonem = *non-fatal stroke*

² Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji = *heart failure requiring hospitalization*

Obliczono metodą Peto

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

Jedynie u dwóch pacjentów z grupy ocenianej interwencji wystąpiły incydenty MACE: u jednego pacjenta wystąpił udar (niezakończony zgonem), a u drugiego pacjenta niewydolność serca wymagająca hospitalizacji.

Obliczony iloraz szans dla wystąpienia MACE ogółem wynosi 5,51 (95%CI: 0,24; 85,53) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Podobnie obliczone ilorazy szans dla poszczególnych MACE również są nieistotne statystycznie.

12.8.3.6. Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem

W badaniu *ENLIGHTEN* analizowano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem (AEs *suspected to be study drug related*).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 228.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem (populacja safety set); IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem:	12* (5,3)	8* (7,1)	0,74 (0,27; 2,16)	-
Kaszel	7 (3,1)	0 (0)	7,79 (0,73; ∞)##	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem były nieznacznie niższe w grupie ocenianej interwencji (5,3%) w porównaniu do grupy kontrolnej (7,1%). Obliczony na podstawie wyników badania *ENLIGHTEN* iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,74 (95% CI: 0,27; 2,16). Otrzymany wynik jest nieistotny statystycznie.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem dla 52-tygodniowego okresu obserwacji był kaszel. Istotnym jest jednak fakt, iż wystąpił on jedynie u 7 pacjentów z grupy IND/GLY. Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 7,79 (95% CI: 0,73; ∞) i nie wykazuje jednak znamienności statystycznej.

12.8.3.7. Zdarzenia niepożądane pogrupowane wg ciężkości

Autorzy badania *ENLIGHTEN* analizowali dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pogrupowane wg ciężkości tj.: łagodne (*mild*), umiarkowane (*moderate*) oraz poważne (*severe*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 229.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg ciężkości: tj.: łagodne, umiarkowane lub poważne (populacja safety set); IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Łagodne AEs	28* (12,4)	20* (17,7)	0,66 (0,34; 1,31)	-
Umiarkowane AEs	74* (32,9)	34* (30,1)	1,14 (0,68; 1,92)	-
Poważne AEs	28* (12,4)	10* (8,8)	1,46 (0,66; 3,51)	-

*Obliczone na podstawie powyższych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż w ocenie łagodnych, umiarkowanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a placebo. Otrzymane ilorazy szans dla ocenianych punktów końcowych nie wykazują istotności statystycznej i wynoszą odpowiednio 0,66 (95% CI: 0,34; 1,31) dla łagodnych AEs; 1,14 (95% CI: 0,68; 1,92) dla umiarkowanych AEs oraz 1,46 (95% CI: 0,66; 3,51) dla poważnych AEs.

Dodatkowo, autorzy próby klinicznej *ENLIGHTEN* w ramach analizowanych powyżej poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawili wyniki dla zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej

i śródpiersia oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 230.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja safety set); IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Poważne zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12*(5,3)	4* (3,5)	1,54 (0,45; 6,68)	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11* (4,8)	2* (1,8)	2,85 (0,61; 26,87)	-

*Obliczone na podstawie powyższych danych

Częstość występowania poważnych zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz poważnych zakażeń i zarażeń pasożytniczych była nieznacznie wyższa w grupie ocenionej interwencji w porównaniu do grupy placebo. Obliczone na podstawie dostępnych danych ilorazy szans wynoszą odpowiednio 1,54 (95% CI: 0,45; 6,68) 2,85 (95% CI: 0,61; 26,87) i nie wykazują znamienności statystycznej.

12.8.3.8. Sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (CCV)

Autorzy badania ENLIGHTEN analizowali dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły incydenty CCV (*cardio and cerebrovascular adverse events*). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 231.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane CCV (populacja safety set); IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
ENLIGHTEN (II A)	IND/GLY	225	12*(5,3)	2,07 (0,54; 11,62)	-
	PL	113	3* (2,7)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia incydentów CCV była nieznacznie wyższa w grupie ocenianej interwencji (5,3%) w porównaniu do grupy kontrolnej placebo (2,7%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia incydentów CCV wynosi 2,07 (95% CI: 0,54; 11,62) i nie wykazuje istotności statystycznej.

12.8.3.9. Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia

Autorzy badania ENLIGHTEN analizowali dla 52-tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 232.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia (populacja safety set) ; IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
ENLIGHTEN (II A)	IND/GLY	225	34* (15,1)	1,83 (0,84; 4,33)	-
	PL	113	10* (8,8)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub jej przedłużenia wynosi 1,83 (95% CI: 0,84; 4,33). Otrzymany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

12.8.3.10. Zdarzenia niepożądane (TEAEs ogółem oraz wstępujące u $\geq 1\%$ pacjentów z grupy IND/GLY)

W badaniu ENLIGHTEN analizowali dla 52–tygodniowego okresu leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Zdarzenia niepożądane określono jako tzw. TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE), czyli zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej IND/GLY przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 233.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (safety set); IND/GLY vs PL (ENLIGHTEN)

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem	130 (57,8)	64 (56,6)	1,05 (0,65; 1,69)	-
Nasilenie objawów POChP^^ (COPD worsening)	63 (28,0)	29 (25,7)	1,13 (0,66; 1,96)	-
Kaszel	18 (8,0)	7 (6,2)	1,32 (0,5; 3,85)	-
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	18 (8,0)	15 (13,3)	0,57 (0,26; 1,27)	-
Infekcje dolnych dróg oddechowych	15 (6,7)	4 (3,5)	1,95 (0,6; 8,24)	-
Infekcje górnych dróg układu oddechowego	12 (5,3)	9 (8,0)	0,65 (0,24; 1,81)	-
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	11 (4,9)	5 (4,4)	1,11 (0,34; 4,18)	-
Gorączka	10 (4,4)	1 (0,9)	5,21 (0,72; 228,05)	-
Ból głowy	8 (3,6)	3 (2,7)	1,35 (0,32; 8,06)	-
Zapalenie płuc	8 (3,6)	0 (0,0)	8,87 (0,87; ∞)###	-
Zawroty głowy	7 (3,1)	1 (0,9)	3,6 (0,45; 163,51)	-
Zapalenie zatok	7 (3,1)	1 (0,9)	3,6 (0,45; 163,51)	-
Ból jamy ustnej i gardła	6 (2,7)	1 (0,9)	3,07 (0,36; 142,38)	-
Ból pleców	5 (2,2)	0 (0,0)	5,66 (0,46; ∞)###	-

Zdarzenia niepożądane	IND/GLY [N = 225]	PL [N = 113]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Niepokój	4 (1,8)	0 (0,0)	4,61 (0,33; ∞)##	-
Nadciśnienie	4 (1,8)	6 (5,3)	0,32 (0,07; 1,4)	-
Skurcze mięśni	4 (1,8)	0 (0,0)	4,61 (0,33; ∞)##	-
Zapalenie nosogardzieli	4 (1,8)	0 (0,0)	4,61 (0,33; ∞)##	-
Infekcje układu moczowego	4 (1,8)	1 (0,9)	2,03 (0,2; 100,71)	-
Ból brzucha	3 (1,3)	0 (0,0)	4,53 (0,41; 50,25)#	-
Zastoinowa niewydolność serca	3 (1,3)	0 (0,0)	4,53 (0,41; 50,25)#	-
Duszność	3 (1,3)	1 (0,9)	1,51 (0,12; 80,15)	-
Refluks żołądkowo-przełykowy	3 (1,3)	0 (0,0)	4,53 (0,41; 50,25)#	-
Hipercholesterolemia	3 (1,3)	0 (0,0)	4,53 (0,41; 50,25)#	-
Kandydoza jamy ustnej	3 (1,3)	2 (1,8)	0,75 (0,08; 9,11)	-
Zapalenie kości i stawów	3 (1,3)	2 (1,8)	0,75 (0,08; 9,11)	-
Wysypka	3 (1,3)	1 (0,9)	1,51 (0,12; 80,15)	-

Obliczono metodą Peto

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

^^Włączono zaostrożenia POChP

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o zbliżonej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w zakresie porównywanych grup terapeutycznych (57,8% vs 56,6%). Obliczony iloraz szans wystąpienia TEAE ogółem wynosi 1,05 (95% CI: 0,65; 1,69) i nie wykazuje istotności statystycznej.

Najczęściej występującym w obu grupach terapeutycznych zdarzeniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP. Istotnym jest fakt, iż po rocznej terapii IND/GLY odnotowano mniejszą częstość wystąpienia zarówno bakteryjnych, jak i wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych oraz nadciśnienia względem grupy kontrolnej (placebo). Natomiast częściej w grupie ocenianej interwencji niż w grupie kontrolnej obserwowano wystąpienie kaszlu, infekcji dolnych dróg oddechowych, gorączki, zapalenia płuc, zapalenia zatok oraz zawrotów głowy.

W przypadku wszystkich analizowanych powyżej zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami).

12.8.3.11. Parametry laboratoryjne i życiowe

W próbie klinicznej ENLIGHTEN jako punkt końcowy oceniano parametry życiowe oraz laboratoryjne. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

12.8.3.12. Nieprawidłowości w EKG

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. PODSUMOWANIE

13.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 236.

Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (QUANTIFY), SAL/FLU (ILLUMINATE), TIO (SHINE, ARISE, SPARK) oraz monokomponentów: IND (SHINE), GLY (SHINE, SPARK) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji^x: 26-64 tyg.: zmiennie ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmiennie ciągłe ± WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
Parametry spirometryczne: FEV₁									
Trough FEV ₁ [litry]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,103 (0,065; 0,141) [^] p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SPARK	██████████	64 tyg.	██████████	0,06 (0,03; 0,08) [^] p < 0,001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	IND	26 tyg.	██████████	0,07 (0,05; 0,10) [^] , p < 0,001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	GLY	26 tyg.	██████████	0,09 (0,06; 0,11) [^] , p < 0,001	-	średnia#	IS	+
	SPARK		64 tyg.	██████████	0,07 (0,05; 0,10) [^] p < 0,001	-	średnia#	IS	+
AUC _{0-12h} FEV ₁ [litry]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,123 (0,090; 0,155) [^] , p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD	0,12 (0,06; 0,19) [^] , p < 0,001	-	średnia#	IS	+

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
		IND		2008	0,13 (0,06; 0,19)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
		GLY			0,13 (0,06; 0,19)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
AUC _{0-24h} FEV ₁ [litry]	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,11 (0,04; 0,17)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
		IND			0,11 (0,05; 0,18)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
		GLY			0,11 (0,05; 0,18)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
Szczytowa wartość FEV ₁ (peak FEV ₁) [litry]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,155 (0,115;0,194)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,13 (0,11; 0,15), p<0,001	-	średnia#	IS	+
		IND			0,12 (0,1; 0,14), p<0,001	-	średnia#	IS	+
		GLY			0,13 (0,11; 0,15), p<0,001	-	średnia#	IS	+
FEV ₁ 5 min. po dawce [litry]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,150 (0,110;0,191)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,12 (b.d.)^, p<0,001	-	średnia#	IS	+
		GLY			0,13 (b.d.)^,p<0,001	-	średnia#	IS	+
FEV ₁ 30 min. po dawce [litry]									
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,161 (0,121;0,201)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
FEV ₁ 1 godz. po dawce [litry]									

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy		
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p				
FEV ₁ 2 godz. po dawce [litry]	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,16 (0,09; 0,23), p<0,001		średnia#	IS	+	
		IND			0,17 (0,1; 0,24), p<0,001	-	średnia#	IS	+	
		GLY			0,15 (0,08; 0,22), p<0,001	-	średnia#	IS	+	
Parametry spirometryczne: FVC										
Trough (pre-dose) FVC [litry]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,196 (0,131;0,261)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+	
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	b.d. (b.d.); p<0,001		średnia#	IS	+	
	██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SPARK		64 tyg.		0,08 (0,03; 0,13)^ p <0,001	-	średnia#	IS	+	
	SHINE		26 tyg.		b.d. (b.d.); p<0,001	-	średnia#	IS	+	
	SPARK	64 tyg.	GLY	0,11 (0,06; 0,15)^ p <0,001	-	średnia#	IS	+		
	AUC _{0-12h} FVC [litry]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,201 (0,131;0,271)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+
Szczytowa wartość FVC (peak FVC) [litry]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,217 (0,142;0,292)^, p < 0,0001	-	średnia#	IS	+	
FVC 30 min. po dawce [litry]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
FVC 1 godz. po dawce [litry]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
			█		█	█	█	█	█
Kontrolna objawów choroby: zmniejszenie nasilenia duszności									
Zmniejszenie nasilenia duszności [pkt]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,76 (0,26; 1,26)^, p=0,0031	-	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,51 (0,14; 0,88), p=0,007	-	średnia#	IS	+
		IND			0,26 (-0,11; 0,63)^ p=0,175	-	średnia#	NS	=
GLY	0,21 (-0,17; 0,58)^ p=0,283	-	średnia#	NS	=				
Kontrolna objawów choroby: jakość życia wg SQRQ									
Jakość życia [pkt]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-1,24 (-3,33; 0,85)^ p = 0,25	-0,52 (b.d.); b.d.	średnia#	NS	=
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	SPARK	█	64 tyg.	█	-2,69 (-4,17; -1,21)^ p<0,001	-	średnia#	IS	+
	SHINE	IND	26 tyg.	█	-1,09 (-2,68; 0,50)^ p=0,179	-1,1 (-4,14; 1,94), p>0,05	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	█	-1,18 (-2,78; 0,42)^ p=0,149	-0,21 (-3,33; 2,91), p>0,05	średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe ± WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
	SPARK		64 tyg.		-2,07 (-3,57; -0,58) [^] p =0,007	-	średnia#	IS	+
Kontrolna objawów choroby: stosowanie leków ratunkowych									
Stosowanie leczenia doraźnego: liczba wziewów/dobę (ogółem) [wziewy]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-	-0,39 (-0,71; -0,06) [^] ; p=0,019	średnia#	IS	+
	████	██	████	████	████	████	████	██	██
	SHINE		1-26 tyg.	████	-	-0,54(-0,81;-0,27) [^] , p<0,001	średnia#	IS	+
	SHINE	IND	1-26 tyg.	████	-	-0,30(-0,57;-0,03) [^] , p=0,027	średnia#	IS	+
	SHINE	GLY	1-26 tyg.		-	-0,66(-0,93; -0,39) [^] p<0,01 [^]	średnia#	IS	+
Liczba wziewów w ciągu dnia [wziewy]	SHINE	TIO	1-26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	-	-0,28(-0,44;-0,13) [^] , p<0,001	średnia#	IS	+
		IND			-	-0,15 (-0,31; 0,00) [^] , p≥0,05 ^{^^}	średnia#	GI	+
		GLY			-	-0,36(-0,51;0,20) [^] p<0,01	średnia#	IS	+
Liczba wziewów w ciągu nocy [wziewy]	SHINE	TIO	1-26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	-	-0,26(-0,69;-0,14) [^] , p<0,001	średnia#	IS	+
		IND			-	-0,15(-0,28;-0,03) [^] , p=0,018	średnia#	IS	+
		GLY			-	-0,31(-0,44; -0,18) [^] p<0,01	średnia#	IS	+
Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych w ciągu dnia	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-	-0,32 (-0,52; -0,13) [^] ; p=0,0013	średnia#	IS	+
Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych [p.p]	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	10,58 (6,21; 14,96) [^] , p<0,001		średnia#	IS	+
	████		████		████	██	██		
	SPARK		64 tyg.		5,50 (2,58; 8,42) [^]	-	średnia#	IS	+

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
					p < 0,001 [^]				
	SHINE	IND	26 tyg.		2,28 (-2,09; 6,65) [^] , p=0,307	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY			9,35 (4,94; 13,76) [^] p<0,01	-	średnia#	IS	+
	SPARK	GLY	64 tyg.		7,71 (4,79; 10,62) p < 0,001	-	średnia#	IS	+
Kontrolna objawów choroby: ocena nasilenia objawów choroby (dzienniczki pacjenta)									
Odsetek nocy bez przebudzenia	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	3,68 (-0,03; 7,39) [^] , p=0,052 ^{^^}	-	średnia#	GI	+
		IND			1,20 (-2,51; 4,91) [^] , p=0,525	-	średnia#	NS	=
		GLY			5,05 (1,30; 8,79) [^] p=0,008	-	średnia#	IS	+
Odsetek dni bez objawów dziennych	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	2,50 (b.d.) [^] , p = 0,049	-	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,95 (-0,36; 4,27) [^] , p=0,098	-	średnia#	NS	=
		IND			-1,68 (-3,99; 0,64) [^] , p=0,155	-	średnia#	NS	=
		GLY			1,09 (-1,24; 3,43) [^] p=0,359	-	średnia#	NS	=
Odsetek dni niezakłóconej aktywności życiowej	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	8,45 (4,50; 12,40) [^] , p<0,001	-	średnia#	IS	+
		IND			5,04 (1,09; 8,99) [^] , p=0,012	-	średnia#	IS	+
		GLY			5,87 (1,88; 9,86) [^] p=0,004	-	średnia#	IS	+
Zmniejszenie nasilenia objawów ogółem [pkt]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,05 (-0,29; 0,20) [^] , p = 0,715	-	średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągłe ± WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
Zmniejszenie nasilenia duszności (ogółem) [pkt]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-0,09 (b.d.) ^, p = 0,0008	-	średnia#	IS	+
Zmniejszenie nasilenia duszności w ciągu dnia [pkt]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-0,07 (b.d.) ^, p = 0,021	-	średnia#	IS	+
Zmniejszenie nasilenia duszności w ciągu nocy [pkt]	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	-0,08 (b.d.) ^, p = 0,039	-	średnia#	IS	+
Ogólna ocena objawów choroby według CAT									
Poprawa ogólnej oceny objawów choroby wg CAT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Redukcja zaostżeń									
Łączny czas trwania ciężkich i umiarkowanych zaostżeń [dni]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łączny czas trwania ciężkich zaostżeń [dni]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łączny czas trwania umiarkowanych zaostżeń [dni]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostżeń przypadających na pacjenta	SPARK	TIO	64 tyg.	■	-0,11 (-0,26; 0,04) p>0,05	-	średnia#	NS	=
		GLY			-0,11 (-0,25; 0,03) p>0,05	-	średnia#	NS	=
Liczba ciężkich zaostżeń przypadających na pacjenta	SPARK	TIO	64 tyg.	■	0,03 (-0,02; 0,08) p>0,05	-	średnia#	NS	=
		GLY			-0,02 (-0,07; 0,03) p>0,05	-	średnia#	NS	=
Liczba umiarkowanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne ciągle± WMD/MD (95% CI)		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					Różnice wyników końcowych, p	Różnice zmian względem wartości początkowych, p			
zaostreń przypadających na pacjenta									
Liczba zaostreń ogółem przypadających na pacjenta	SPARK	TIO	64 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	-0,51 (-0,94; -0,08) p<0,05	-	średnia#	IS	+
		GLY			-0,49 (-0,91; -0,07) p<0,05	-	średnia#	IS	+
Liczba umiarkowanych lub ciężkich wymagających zastosowania systemowych GKS i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta	SPARK	TIO	64 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	-0,08 (-0,18; -0,02) p<0,05	-	średnia#	IS	+
		GLY			-0,51 (-0,94; -0,08) p<0,05	-	średnia#	IS	+

„+” przewaga IND/GLY (skuteczniejszy lub bezpieczniejszy); „=” brak różnic (istotnych klinicznie); „-” przewaga grupy kontrolnej; b.d. brak danych;
 ¥ Uwzględniono wyniki metaanaliz z najdłuższym okresem obserwacji (tj. 24- 26 tyg.) oraz najdłuższe okresy obserwacji występujące w poszczególnych badaniach, chyba, że zasadanym metodologicznie było przedstawienie danych wcześniejszych;
 NS – nieistotne statystycznie; IS – istotne statystycznie; GI – na pograniczu istotności statystycznej;
 ±W prawie wszystkich badaniach wszystkie średnie to LSM. Wyjątek stanowi badanie *ARISE*, gdzie były średnie arytmetyczne;
 ^Obliczono przez autorów badania
 ψWynik metaanalizy dwóch badań (z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność kliniczną, metaanalizy wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych);
 #Analiza ITT nie zachowana; ## Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby);
 † Wynik niespójny z wynikami poszczególnych badań; bardzo szeroki przedział ufności (brak precyzji);
 ††Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt);
 ^^ Różnica na granicy istotności statystycznej (dolna granica 95% CI = 0);
 £ Z powodu braku oszacowania efektu nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE

Tabela 237.

Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (QUANTIFY), SAL/FLU (ILLUMINATE), TIO (SHINE, ARISE, SPARK) oraz monokomponentów: IND (SHINE), GLY (SHINE, SPARK) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji: 26-64 tyg.: zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Parametry spirometryczne: poprawa trough FEV₁ istotna klinicznie									
Poprawa FEV ₁ >100 ml	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	2,06 (1,58; 2,70),	6 (5; 9)	średnia#	IS	+
		IND			2,1 (1,61; 2,75)	6 (5; 9)	średnia#	IS	+
		GLY			2,38 (1,82; 3,12)	5 (4; 7)	średnia#	IS	+
Poprawa FEV ₁ >200 ml	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,99 (1,49; 2,65)	7 (5; 12)	średnia#	IS	+
		IND			1,86 (1,4; 2,48)	8 (6; 14)	średnia#	IS	+
		GLY			2,11 (1,58; 2,83)	7 (5; 10)	średnia#	IS	+
Kontrolna objawów choroby: wystąpienie istotnej klinicznie poprawy nasilenia duszności									
Poprawa ≥1 punktu TDI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	1,56 (1,01; 2,42)&	10 (6; 71)	średnia#	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,51 (1,08; 2,10)&	12 (7; 39)	średnia#	IS	+
		IND			1,13 (0,81; 1,58)&	-	średnia#	NS	=
GLY	1,12 (0,81; 1,57)&	-			średnia#	NS	=		
Poprawa ≥2 punkty TDI	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,43 (1,08; 1,89)	12 (7; 47)	średnia#	IS	+
		IND			1,15 (0,87; 1,52)	-	średnia#	NS	=
		GLY			1,16 (0,87; 1,53)	-	średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dichotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Poprawa ≥ 3 punkty TDI	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,38 (1,05; 1,81)	13 (7; 74)	średnia#	IS	+
		IND			1,13 (0,86; 1,49)	-	średnia#	NS	=
		GLY			1,13 (0,85; 1,49)	-	średnia#	NS	=
Kontrolna objawów choroby: wystąpienie istotnej klinicznie poprawy jakości życia									
Poprawa o ≥ 4 punkty SGRQ	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	1,32 (0,89; 1,97)	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.		1,35 (1,03; 1,79)	14 (8; 120)	średnia#	IS	+
	SPARK		52 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,48 (1,16; 1,89)&	-	średnia#	IS	+
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,03 (0,76; 1,38)&	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.		1,18 (0,88; 1,60)&	-	średnia#	NS	=
	SPARK	GLY	52 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,62 (1,27; 2,08)&	-	średnia#	IS	+
	SPARK		64 tyg.		1,28 (0,99; 1,66)&	-	średnia#	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,56 (1,19; 2,06)	10 (6; 23)	średnia#	IS	+
	SHINE	IND			1,08 (0,83; 1,42)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY			1,46 (1,11; 1,93)	11 (7; 37)	średnia#	IS	+
Ogólna ocena objawów choroby według testu CAT									
Klinicznie istotna poprawa (CAT ≥ 2)									
Redukcja zaostrzeń POChP									
Zaostrzenie POChP (ogółem)	SPARK	TIO	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,86 (0,78; 0,94)‡	-	średnia	IS	+
	SPARK	GLY		stopień III-IV wg GOLD 2008					

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy		
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)				
≥1 ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█	
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,02 (0,72; 1,43)	-	średnia#	NS	=	
	██████████		██████████		██████████	█	██████████	█	█	
	SPARK	IND	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,13 (0,91; 1,39)	-	średnia#	NS	=	
	SHINE		26 tyg.		stopień II-III wg GOLD 2008	0,79 (0,57; 1,1)	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.			GLY	0,94 (0,67; 1,33)	-	średnia#	NS
	SPARK	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,99 (0,80; 1,23)	-		średnia#	NS	=	
≥1 ciężkie zaostrzenie POChP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█	
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	2,05 (0,63; 7,69)	-	średnia#	NS	=	
	██████████		██████████		██████████	█	██████████	█	█	
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,83 (0,32; 2,13)	-	średnia#	NS	=	
		GLY			1,11 (0,4 3,12)	-	średnia#	NS	=	
≥1 umiarkowane zaostrzenie POChP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█	
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,99 (0,69; 1,40)	-	średnia#	NS	=	
	██████████		██████████		██████████	█	██████████	█	█	
	SHINE	IND	26 tyg.	██████████	0,81 (0,58; 1,15)	-	średnia#	NS	=	
	SHINE	GLY	26 tyg.		0,93 (0,65; 1,32)	-	średnia#	NS	=	

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

≥4 zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie POChP przypadających na pacjenta	██████████	██	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	█
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,58 (0,39; 0,88)	26 (15; 91)	średnia#	IS	+
	SPARK	GLY	64 tyg.		0,67 (0,44; 1,01)	37 (19; 1285)	średnia#	IS	+
Stosunek pacjenta do leczenia po ukończeniu badania									
Pacjent jest „zadowolony” lub „bardzo zadowolony” z leczenia	██████████	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██	█

„+” przewaga IND/GLY (skuteczniejszy lub bezpieczniejszy); „=” brak różnic (istotnych klinicznie); „-” przewaga grupy kontrolnej; b.d. brak danych;
 ¥ Uwzględniono wyniki metaanaliz z najdłuższym okresem obserwacji (tj. 24- 26 tyg.) oraz najdłuższe okresy obserwacji występujące w poszczególnych badaniach, chyba, że zasadanym metodologicznie było przedstawienie danych wcześniejszych;
 NS – nieistotne statystycznie; IS – istotne statystycznie; GI – na pograniczu istotności statystycznej; &Obliczone przez autorów badania;
 ψWynik metaanalizy dwóch badań (z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność kliniczną, metaanalizy wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych);
 #Analiza ITT nie zachowana; ## Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby);
 ‡ rr – rate ratio
 ††Analiza ITT nie zachowana; różnica istotna statystycznie pomimo małej próby (silny efekt); ^ Obliczono metodą Peto.

13.1. Profil bezpieczeństwa

Tabela 238.

Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (QUANTIFY), SAL/FLU (ILLUMINATE), TIO (SHINE, ARISE, SPARK) oraz monokomponentów: IND (SHINE), GLY (SHINE, SPARK) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji†: 26-64 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Zgony									
Ogółem w okresie leczenia**	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.**	stopień II-III wg GOLD 2009	0,14 (0,003; 6,98)^	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.**	stopień II-III wg	0,34 (0,01; 4,21)	-	niska##	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dichotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
				GOLD 2008					
	SPARK		64 tyg.**	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,93 (0,5; 1,72)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.**	stopień II-III wg GOLD 2008	0,50 (0,008; 9,66)	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.**	stopień II-III wg GOLD 2008	1,00 (0,06; 15,98)^	-	średnia#	NS	=
	SPARK	GLY	64 tyg.**	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,06 (0,56; 2,02)	-	średnia#	NS	=
Przerwanie udziału w badaniu									
Ogółem									
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,94 (0,59; 1,52)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,91 (0,56; 1,48)	-	wysoka	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,92 (0,72; 1,17)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,65 (0,41; 1,03)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,69 (0,43; 1,1)	-	wysoka	NS	=
	SPARK			64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,80 (0,62; 1,01)	-	wysoka	NS
Z powodu zdarzeń niepożądanych	QUANTIFY	TIO+FOR	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2010	1,31 (0,76; 2,28)	-	wysoka	NS	=
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,85 (0,45; 1,61)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,5 (0,13; 1,63)	-	wysoka	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,28 (0,84; 1,95)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,21 (0,06; 0,57)	NNT: 27 (17; 58)	wysoka	IS	+

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
	SHINE	GLY	26 tyg.		0,38 (0,1; 1,14)	-	wysoka	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,87 (0,59; 1,28)	-	wysoka	NS	=
Przerwania leczenia z powodu AEs									
Ogółem	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,81 (0,43; 1,53)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,60 (0,18; 1,85)	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████	█	██████████	█	█	█	█
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,22 (0,85; 1,74)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,24 (0,08; 0,61)	27 (16; 61)	średnia#	IS	+
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,42 (0,13; 1,18)	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,22 (0,85; 1,74)	-	średnia#	NS	=
Z powodu SAEs	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,56 (0,14; 1,89)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,61 (0,15; 2,46)^	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████	█	██████████	█	██████████	█	█
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,26 (0,84; 1,9)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,27 (0,05; 1,03)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,5 (0,08; 2,34)	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,26 (0,84; 1,9)	-	średnia#	NS	=
Z powodu innych niż SAEs	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,96 (0,45; 2,03)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg	0,61 (0,15; 2,46)^	-	średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
				GOLD 2008					
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,08 (0,52; 2,24)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,23 (0,04; 0,83)	NNT: 48 (25; 191)	średnia#	IS	+
	SHINE	GLY	26 tyg.		0,37 (0,06; 1,56)		-	średnia#	NS
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,08 (0,52; 2,24)	-	średnia#	NS	=
Ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)									
Ogółem									
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,94 (0,40; 2,21)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,18 (0,60; 2,34)	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,03 (0,80; 1,33)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,84 (0,45; 1,57)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.		0,75 (0,4; 1,37)	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,93 (0,73; 1,19)	-	średnia#	NS	=
Prawdopodobnie związane z leczeniem									
Ciężkie CCV	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,11 (0,00; 1,53) ^{^^}	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,05 (0,58; 1,90)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,08 (0; 0,85) ^{^^}	NNT: 80 (37; 222)	średnia#	IS	+
	SHINE	GLY	26 tyg.		0,07 (0; 0,69) ^{^^}		NNT: 68 (34; 150)	średnia#	IS

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,1 (0,61; 2)	-	średnia#	NS	=
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)									
MACE ogółem	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,14 (0,01; 1,32)^	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,25 (0,44; 3,67)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,14 (0,008; 2,17)^	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,13 (0,01; 1,30)^	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,67 (0,27; 1,61)	-	średnia#	NS	=
Inne niż poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (MACE)									
Non-MACE ogółem	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,14 (0,01; 1,32)^	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,96 (0,48; 1,91)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,11 (0; 1,52)^	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,08 (0; 0,84)^	NNT 79 (37; 219)	średnia#	IS	+
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,39 (0,65; 3,02)	-	średnia#	NS	=
Zdarzenia niepożądane									
AEs ogółem	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,82 (0,57; 1,18)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,91 (0,70; 1,19)	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,99 (0,65; 1,51)	-	średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dichotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,78 (0,6; 1,02)	-	średnia#	NS	=
		GLY	26 tyg.		0,77 (0,59; 1,01)	-	średnia#	NS	=
	SPARK	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,88 (0,57; 1,36)	-	średnia#	NS	=	
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
AEs wymagające leczenia towarzyszącego	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
AEs prowadzące do redukcji dawki lub przerwy w leczeniu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
AEs o umiarkowanym stopniu nasilenia (moderate)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
Poważne AEs (severe)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	██████████	█	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
CCV	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	2,03 (0,11; 119,99)	-	średnia#	NS	=
		IND			0,67 (0,12; 3,89)^	-	średnia#	NS	=
		GLY			1,0 (0,14; 7,11)^	-	średnia#	NS	=
Zdarzenia niepożądane wg MedDRA SOC±									
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	█
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	1,07 (0,71; 1,61)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,73 (0,55; 0,97)	NNT: 16 (9; 132)	średnia#	IS	+

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	██
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	██
	SHINE	IND	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,76 (0,57; 1,02)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,81 (0,6; 1,09)	-	średnia#	NS	=
	SPARK		64 tyg.		1,01 (0,82; 1,25)	-	średnia#	NS	=
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	██
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,63 (0,42; 0,95)	NNT: 12 (4; 73)	wysoka	IS	+
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,99 (0,75; 1,31)	-	średnia#	NS	=
	██████████		██████████		██████████	█	██████████	██	██
	SPARK	IND	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,96 (0,69; 1,34)	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,85 (0,64; 1,11)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.		stopień III-IV wg GOLD 2008	0,88 (0,67; 1,16)	-	średnia#	NS
	SPARK		64 tyg.	0,88 (0,63; 1,24)		-	średnia#	NS	=
Zaburzenia żołądka i jelit	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██	██
	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,95 (0,42; 2,17)	-	wysoka	NS	=
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,77 (0,47; 1,25)	-	wysoka	NS	=
	██████████		██████████		██████████	█	██████████	██	██
	SPARK	IND	64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	1,08 (0,8; 1,45)	-	średnia#	NS	=
	SHINE		26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,76 (0,47; 1,24)	-	średnia#	NS	=
	SHINE	GLY	26 tyg.		stopień III-IV wg GOLD 2008	0,69 (0,42; 1,11)	-	średnia#	NS
SPARK	64 tyg.		1,36 (1,0; 1,85)	-		średnia#	NS	=	

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Inne zdarzenia niepożądane									
Zapalenie płuc									
Skurcze mięśni	ILLUMINATE	SAL/FLU	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2009	0,1 (0,002; 0,71)	NNT: 30 (16; 86)	wysoka	IS	+
Zapalenie zatok					0,08 (0; 0,86)^	NNT: 44 (21; 128)	wysoka	IS	+
Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,45 (0,19; 1,0)	NNT: 41 (21; 504)	średnia#	GI	+
Złamanie żebra									
Migotanie/trzepotanie przedsionków	SPARK		64 tyg.	stopień III-IV wg GOLD 2008	0,37 (0,12; 1,01)&	NNT: 75 (37; 889)	średnia#	GI	+
Migotanie przedsionków					0,37 (0,12; 1,01)&	NNT: 75 (37; 889)	średnia#	GI	+
Infekcje dolnych dróg układu oddechowego	SPARK	GLY	64 tyg.		0,68 (0,47; 0,99)	NNT: 31 (16; 402)	średnia#	IS	+
Parametry laboratoryjne i życiowe									
Stężenie glukozy >180 mg/dL									
Nieprawidłowości w EKG&&									
Zwiększenie długości odstępu QTc o >60ms w stosunku do wartości wyjściowej	QUANTIFY	TIO+FOR	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2010	0 zdarzeń w IND/GLY oraz 0 zdarzeń w TIO	-	n.d.ψ	-	-
	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	0,52 (0,05; 4,97)^	-	średnia#	NS	=
		IND			7,36 (0,15; 370,76)^	-	średnia#	NS	=
		GLY			0,49 (0,008; 9,43)		średnia#	NS	=

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

Punkt końcowy	Badanie	IND/GLY versus:	Okres obserwacji	Populacja	Zmienne dychotomiczne		GRADE	Istotność statystyczna /kierunek różnicy	
					OR (95% CI)	NNT (95% CI)			
Zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej	SHINE	TIO	26 tyg.	stopień II-III wg GOLD 2008	1,73 (1,02; 3,0)	NNH: 27 (14; 286)	średnia#	IS	-
		GLY			1,92 (1,11; 3,4)	NNH: 24 (13; 110)	średnia#	IS	-
		IND			1,0 (0,62; 1,59)	-	średnia#	NS	=
	█	█	█	█	█	█	█	█	█

„+” przewaga IND/GLY (skuteczniejszy lub bezpieczniejszy); „=” brak różnic (istotnych klinicznie); „-” przewaga grupy kontrolnej; b.d. brak danych;

† Uwzględniono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji występującego w poszczególnym badaniu; NS – nieistotne statystycznie; IS – istotne statystycznie;

GI – na pograniczu istotności statystycznej;

** +30 dni okresu obserwacji

Analiza ITT nie zachowana; ## Analiza ITT nie zachowana; nieprecyzyjne oszacowanie efektu (mała liczebność próby);

^ Obliczono metodą Peto; ^^ Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych;

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

¥ Ograniczono się tylko do istotnych statystycznie wyników;

± Ograniczono się do najistotniejszych układów według MedDRA SOC oraz do wyników istotnych statystycznie;

Ψ Z powodu braku oszacowania efektu (OR) nie dokonano oceny jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE;

\$Nawracające/trwałe;

& Obliczony parametr dodatkowy RR (95% CI) = 0,38 (0,15; 0,93) wskazuje na znamienność statystyczną otrzymanego wyniku;

&& Ograniczono się do dwóch parametrów: zwiększenie długości odstępu QTc o 30-60ms w stosunku do wartości wyjściowej oraz zwiększenie długości odstępu QTc o >60ms w stosunku do wartości wyjściowej.

14. WNIOSKI

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

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (preparat Ultibro Breezhaler®) w dawce 110/50 µg w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest skuteczniejsze i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami refundowanymi w leczeniu POChP, w terapii skojarzonej i monoterapii (tj. tiotropium+formoterol, salmeterol/flutikazon, tiotropium) oraz dodatkowo z monokomponentami ocenianego leku złożonego (tj. indakaterol, glikopironium)?

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono pięć (*QUANTIFY, ARISE, ILLUMINATE, SHINE, SPARK*) randomizowanych badań klinicznych (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III) oraz dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV). Niniejszy przegląd systematyczny zawiera następujące porównania:

████████████████████

██

██

II) IND/GLY vs SAL/FLU:

- POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2009) – badanie *ILLUMINATE* (26 tyg.);

III) IND/GLY vs TIO:

- POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2008) – badania *SHINE, ARISE* (do 26 tyg., do 52 tyg.);
- POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008) – badanie *SPARK* (64 tyg.);

IV) IND/GLY vs monokomponenty (tzn. IND, GLY)

- POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III wg GOLD 2008) – badanie *SHINE* (do 26 tyg.): IND/GLY vs GLY oraz IND/GLY vs IND;
- POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV wg GOLD 2008) – badanie *SPARK* (64 tyg.): IND/GLY vs GLY.

Bezpośrednie porównanie indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę z aktywnymi komparatorami (LAMA+LABA, LABA/wGKS, LABA, LABA) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z tiotropium+formoterolem, salmeterolem/flutikazonem, tiotropium oraz monokomponentami ocenianego leku złożonego (indakaterol, glikopironium). Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszem SGRQ, lepszą kontrolę duszności, mierzonej wartością wskaźnika TDI, większą poprawę objawów zgłaszanych przez pacjentów czy ograniczeniu częstości stosowania leków ratunkowych z większością ww. technologii alternatywnych.

Istotnym jest, że oceniana interwencja wykazuje znamienne klinicznie korzyści: poprawa FEV₁ powyżej 100 ml lub 200 ml (versus TIO, IND, GLY; wyniki badania SHINE), poprawa kontroli duszności o ponad 1 punkt w skali TDI (versus TIO+FOR, SAL/FLU, TIO), obniżenie punktacji SGRQ o co najmniej 4 punkty (versus TIO+FOR, TIO, GLY) oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń (versus TIO i GLY), co oznacza klinicznie znamienne wpływy terapii IND/GLY na wszystkie zasadnicze obszary oceny jej skuteczności: poprawę czynność płuc, poprawę kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów z POChP oraz ryzyko zaostrzeń.

Świadczy to o wyjątkowej pozycji przedmiotowej interwencji, jako jedynej obecnie dostępnego leku złożonego, zawierającego w jednym inhalatorze zarówno lek z grupy długodziałających β₂-agonistów (indakaterol), jak i lek z grupy długodziałających cholinolityków (glikopironium), którego stosowanie zapewnia znamienne klinicznie wpływy względem wszystkich ww. punktów końcowych.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 24-26 jak i 52-64 tygodni wykazała, iż indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironium cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do aktywnych komparatorów, za wyjątkiem większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG tj. zwiększenia odstępu QTc o 30-60 ms (versus TIO, GLY) oraz podwyższonego stężenia glukozy tj. >180 mg/dL (versus TIO+FOR).

Natomiast w przypadku m.in. takich AEs jak: ciężkie CCV, inne niż poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zapalenie płuc, skurcze mięśni, zapalenie zatok, bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dolnych dróg oddechowych, złamanie żebra, migotanie/trzepotanie przedsionków, IND/GLY wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem wyżej wymienionych technologii alternatywnych.

Należy także nadmienić, iż oceniana interwencja stosowana jest raz dziennie w postaci jednej inhalacji, natomiast w przypadku terapii skojarzonej tiotropium i formoterolem wymagane są trzy inhalacje (1xTIO+2xFOR). Mniejsza częstość przyjmowania leku wpływa pozytywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarza, a tym samym poprawia skuteczność prowadzonej terapii. Breezhaler® należy do inhalatorów proszkowych niskooporowych i może być stosowany w każdym

stadium zaawansowania POChP. W związku z powyższym, uzasadniony jest wniosek, że wykazana w badaniach eksperymentalnych skuteczność kliniczna IND/GLY, przy jednoczesnym zmniejszeniu uciążliwości leczenia dla pacjenta (inhalacja raz dziennie, z wygodnego w użyciu inhalatora), przełoży się na wysoką efektywność leku Ultibro Breezhaler® w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia indakaterolem podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg skutecznie wpływa na poprawę czynności płuc, kontroli duszności i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, jak również zmniejsza ryzyko zaostrzeń oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż IND/GLY jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występowania działań niepożądanych jest niska. Wyniki te zostały potwierdzone w próbach klinicznych kontrolowanych placebo.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Ultibro Breezhaler® umożliwi dostęp pacjentów do terapii bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane preparaty LABA i/lub LAMA oraz LABA+wGKS we wskazaniu POChP w zakresie parametrów oceniających skuteczność leków, również o znamiennej klinicznie przewadze w zakresie parametrów oddechowych (FEV₁), kontroli duszności (TDI) oraz jakości życia.

14.2. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że indakaterol podawany w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę (produkt leczniczy Ultibro Breezhaler®) jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultibro Breezhaler® do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/10$ osób) należą zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia). Profil bezpieczeństwa IND/GLY charakteryzuje się występowaniem typowych objawów po zastosowaniu leków przeciwcholinergicznym i beta-adrenergicznym, związanych z działaniem poszczególnych składników produktu złożonego. Do innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji należą: kaszel oraz ból części ustnej gardła (w tym podrażnienie gardła).

Ponadto, jak podkreślono w ChPL, w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lek Ultibro Breezhaler® należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®.

Randomizowane badania kliniczne (*SHINE*, *ENLIGHTEN*) porównujące indakaterol z placebo w krótkim (26 tyg.) i długim (52 tyg.) okresie obserwacji dowodzą, iż indakaterolu podawany raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium wykazuje podobny profil bezpieczeństwa do placebo. Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QTcF w porównaniu z placebo. Ocena parametrów

życiowych oraz wyników badań laboratoryjnych w długim okresie czasu była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Przeprowadzona analiza statystyczna (GLY vs PL) dla 26-tygodniowego okresu obserwacji w oparciu o badanie *SHINE* wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie: przerwania udziału w badaniu ogółem, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwania udziału w badaniu z powodu niezadawalającego wyniku leczenia, przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. W zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych wykazano różnice istotnie statystyczne na korzyść terapii IND/GLY w zakresie bakteryjnych infekcji górnych dróg oddechowych oraz nasilenie objawów POChP. Istotnym jest również fakt, że w ramach przeprowadzonej analizy nie wykazano różnic znamiennych statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (placebo). Należy podkreślić fakt, że częstość wystąpienia u pacjentów leczonych IND/GLY oraz PL kaszlu była stosunkowo niska (5,5% vs 3,4%) oraz miała charakter przejściowy oraz nie wpływający na zmniejszenie skuteczności ocenianej interwencji.

Dane dotyczące analizy przeprowadzonej dla 52-tyg. okresu leczenia (*ENLIGHTEN*) wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a grupą kontrolną placebo. Wszystkie omawiane parametry bezpieczeństwa nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie objawów POChP (IND/GLY: 28% vs PL: 25,7%). Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IND/GLY vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG. Należy wyraźnie podkreślić, że pacjenci leczenia IND/GLY wykazywali numerycznie niższą częstość istotnego wydłużenia (>450ms) odstępu QTcF (4,9% pacjentów) w porównaniu z placebo (8,8%). Wyniki badania wskazują również na niską częstość występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych (MACE, CCV). Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane leków z grupy LAMA (będących jednym ze składników ocenianego produktu złożonego) wynikają z blokowania receptorów M2, które, jak się uważa, modulują rytm pracy serca, przewodnictwo przedsionkowo-komorowe i siłę skurczu komór. Korzystny profil bezpieczeństwa kardiologicznego GLY może wobec tego wynikać z wysokiego powinowactwa tej cząsteczki do receptorów M3 i niskiego powinowactwa do receptorów M2, a także z wyższego tempa dysocjacji od receptorów M2 niż od M3.

██
██
██

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc preparatem Ultibro Beelzhaler® jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

15. OGRANICZENIA

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

Autorzy raportu do analizy głównej raportu nie włączyli publikacji dostępnych wyłącznie jako doniesienie konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacje typu list, komentarz, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/listy/komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań. Do przeglądu włączano badania: opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania niepublikowane, dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR) oraz publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: badań RCT, w których IND/GLY bezpośrednio porównywano z placebo w okresie obserwacji ≥ 26 tyg., ChPL oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez: URPL, EMA i FDA. Uwzględnienie danych z raportu PSUR nie było możliwe, ponieważ preparat Ultibro Breezhaler® jest lekiem, który dopiero z dniem 19 września 2013 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a zatem nie istnieje jeszcze okresowy raport dot. bezpieczeństwa (PSUR).

Nie odnaleziono opublikowanych badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano parametry pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka (zaostżeń) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [1]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich [3] i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej [4] oraz metodologicznych wytycznych EMA [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg (Ultibro Breezhaler®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną we wniosku refundacyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania IND/GLY był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory (TIO+FOR; dodatkowo: SAL/FLU, TIO oraz monokomponenty leku złożonego: IND, GLY). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

15.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu odrębnych analiz dla wyników po krótkim (tj. 12 tyg, 24-26 tyg.) oraz długim okresie obserwacji (tj. 52 tyg., 64 tyg.).

Autorzy raportu za zasadne uznali również przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II-III) oraz osobno dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie leczenia współtowarzyszącego mogło wpływać na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo, a tym samym prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników badania

przez co mogły wpływać na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo, a tym samym prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Jednocześnie jednak należy podkreślić, że jednoczesne stosowanie m.in. wGKS u części pacjentów odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną leczenia POChP.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16. DYSKUSJA

16.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 15-20 listopada 2014 r.) dla Ultibro Breezhaler® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co mogłoby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz bazy badań klinicznych zawartych na stronie internetowej wytwórcy (*Novartis Clinical Trial Results Database*).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 3 (*ILLUMINATE, SHINE, SPARK*) randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym zawierającym indakaterol i glikopironium w dawce 110/50 µg (IND/GLY) z:

- salmeterolem/flutikazonem - inhalacja produktem złożonym zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie (SAL/FLU) – badanie *ILLUMINATE*;
- tiotropium w dawce 18 µg raz na dobę – badania: *SHINE, SPARK*;
- glikopironium w dawce 50 µg raz na dobę – badania: *SHINE, SPARK*;
- indakaterol w dawce – badania *SHINE*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, do analizy głównej niniejszego przeglądu włączono 3 opublikowane próby kliniczne (*ILLUMINATE, SHINE, SPARK*) oraz [REDACTED]

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. Uwzględnienie danych z raportu PSUR nie było możliwe, ponieważ preparat Ultibro Breezhaler® jest lekiem, który dopiero z dniem 19 września 2013 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a zatem nie istnieje jeszcze okresowy raport dot. bezpieczeństwa (PSUR). W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki pochodzące z badań klinicznych (RCT) porównujących efektywność kliniczną IND/GLY w porównaniu z PL w celu wykazania pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (*SHINE*, *ENLIGHTEN*) dla okresu obserwacji ≥ 26 tyg.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu ukończenie i opublikowanie tego typu badań w czasie opracowywania analiz jest mało prawdopodobne.

16.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [7, 8] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [6].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [6] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [7] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

Biorąc pod uwagę aktualne, polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, refundację leków w POChP w Polsce, częstość stosowania poszczególnych leków w polskiej praktyce klinicznej oraz specyfikę ocenianego produktu leczniczego (preparat złożony), jako komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- Komparator główny:
 - leczenie skojarzone tiotropium + formoterol (LAMA + LABA);
- Komparatory dodatkowe:
 - salmeterol + flutikazon (LABA + wGKS);
 - tiotropium (LAMA);
 - monokomponenty (tylko w analizie klinicznej):

- indakaterol w monoterapii,
- glikopironium w monoterapii.

Komparatorem dla ocenianej interwencji wskazanym na etapie APD jest również formoterol (LABA), jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną IND/GLY vs FOR⁹.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, zestawiono w tabeli (szczegóły w APD [1]).

Tabela 239.
Wybrane komparatory z uzasadnieniem

Komparator	Uzasadnienie
Komparator główny	
tiotropium + formoterol	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Komparatory dodatkowe	
salmeterol + flutikazon	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
tiotropium	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

⁹ Z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań *head to head* dla komparatora głównego (leczenie skojarzone tiotropium i formoterolem) na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Porównania pośrednie nie będą natomiast przeprowadzane względem komparatorów dodatkowych.

Komparator	Uzasadnienie
formoterol	[REDACTED]
indakaterol (w monoterapii)	[REDACTED]
glikopironium (w monoterapii)	[REDACTED]

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [7, 8], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi – w tym Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, leki najczęściej stosowane w Polsce) [6].

16.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wymagający prowadzenia leczenia rozszerzającego oskrzela - zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i zawartym we wniosku o refundację leku Ultibro Breezhaler®.

Autorzy raportu za zasadne uznali również przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla populacji pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego, stopień II-III wg GOLD (*QUANTIFY, ILLUMINATE, SHINE, ARISE*) oraz osobno dla populacji pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od ciężkiego do bardzo ciężkiego, stopień III i IV wg GOLD (*SPARK*).

16.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie. Wnioskowane wskazanie jest zgodne: ze wskazaniem rejestracyjnym [2] oraz z wnioskiem o refundację dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Ultibro Breezhaler®). Ponadto, dla zwiększenia wiarygodności zewnętrznej wyniku analizy, do przeglądu systematycznego włączano badania przeprowadzone w populacji innej niż kaukazyjska (tj. azjatyckiej). Zatwierdzone przez EMA zapisy w charakterystyce produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® wskazują, że nie stwierdzono znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na oba związki między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej [2].

Ocenianą interwencję stanowi przewlekłe leczenie rozszerzające oskrzela przy użyciu produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej (dalej określanego skróconą nazwą: Ultibro Breezhaler®) [2]. Ultibro Breezhaler® jest produktem złożonym, zawierającym maleinian indakaterolu i bromek glikopironiowy - każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. [2]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencję określano w skrócie jako indakaterol/glikopironium (IND/GLY). Zgodnie z ChPL przedmiotowego produktu leczniczego zalecana dawka IND/GLY to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler® (podawany o tej samej porze każdego dnia) [2].

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianej interwencji, jak również technologii alternatywnych (TIO+FOR, SAL/FLU, TIO, IND, GLY) były zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano parametry pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [1]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich [3] i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej [4] oraz metodologicznych wytycznych EMA [5]. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

I. Ocena funkcji płuc:

- Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁);
- Natężona pojemność życiowa (FVC);

II. Kontrola objawów choroby:

- Duszność (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI);
- Zużycie leków ratunkowych.

III. Jakość życia pacjentów:

- Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);

IV. Redukcja ryzyka, ocena złożona:

- Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość);

V. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

VI. Bezpieczeństwo:

- Zgony (śmiertelność);
- Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia;
- Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach);
- Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);
- Przerwanie udziału w badaniu;
- Przerwanie leczenia.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej indakaterolu podawanego raz dziennie w jednym inhalatorze z glikopironium (produkt leczniczy Ultibro Breezhaler®) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskiem o refundację dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania IND/GLY (Ultibro Breezhaler®). Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

16.5. Wiarygodność wewnętrzna

[Redacted text block]

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

[REDACTED]

Skala utraty pacjentów z wszystkich badań była zrównoważona w porównywanych grupach i nie przekroczyła 20% próby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁰ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 09.12.2013]

[Redacted text block]

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

16.6. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy tj. w których oceniano efektywność kliniczną IND/GLY u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

¹¹ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org [Dostęp w dniu 9.12.2013]

¹² *ibidem* oraz The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 09.12.2013]

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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

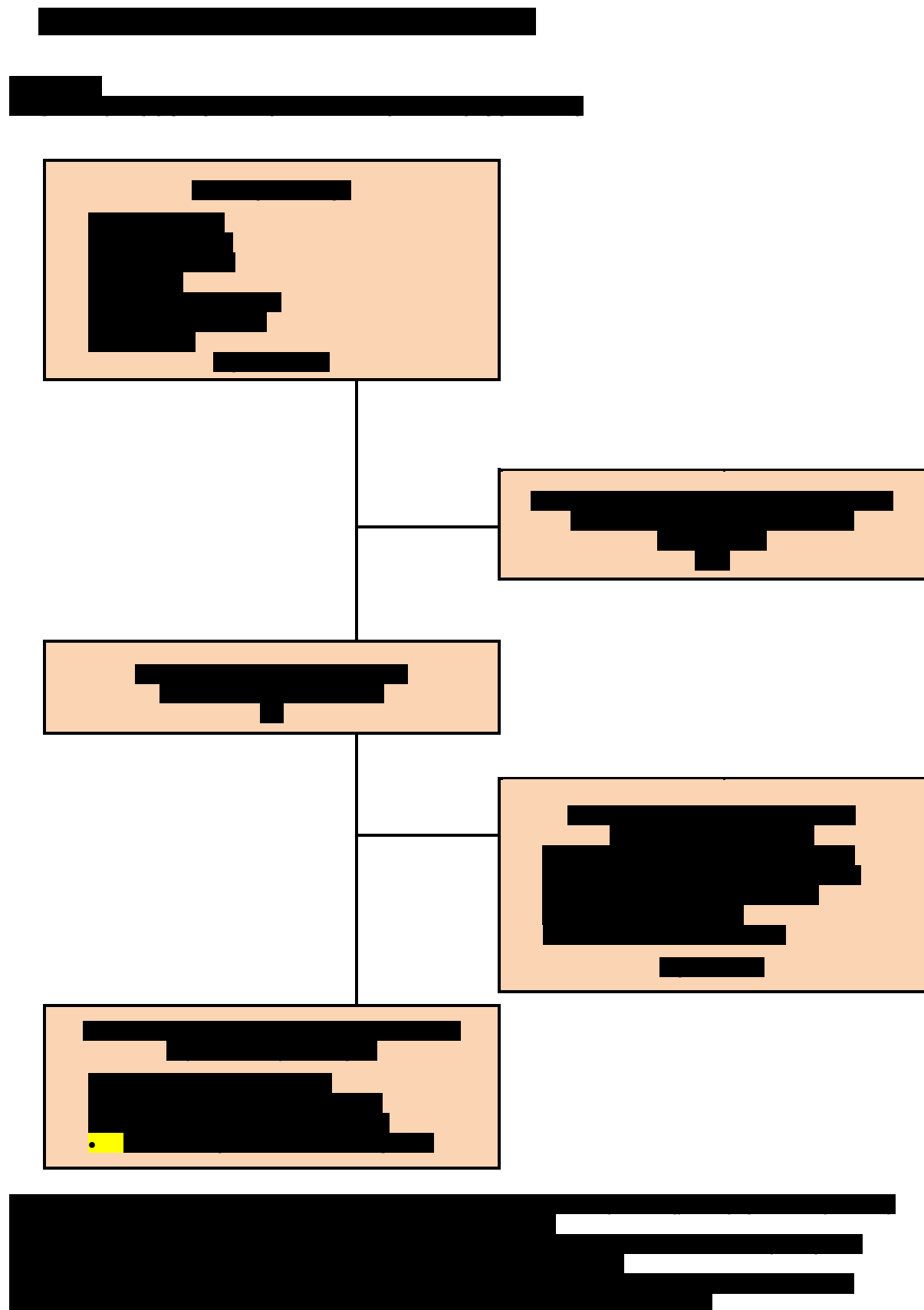


Tabela 248.
Ocena wiarygodności badania ILLUMINATE

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

Tabela 249.
Ocena wiarygodności badania SHINE

Pytanie	Liczba punktów*	
	IND/GLY vs TIO	IND/GLY vs GLY IND/GLY vs IND
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0**	1**
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0**	1**
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0**	0**
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
MAX	3/5	5/5

* Liczba punktów zróżnicowana w zależności od zastosowanego w badaniu porównania

** Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie z wyjątkiem ramienia TIO (*open-label*)

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

Tabela 251.
Ocena wiarygodności badania SPARK

Pytanie	Liczba punktów*	
	IND/GLY vs TIO	IND/GLY vs GLY
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0**	1**
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0**	1**
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0**	0**
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
MAX	3/5	5/5

* Liczba punktów zróżnicowana w zależności od zastosowanego w badaniu porównania

** Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie z wyjątkiem ramienia TIO (*open-label*)

Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 252.
Ocena wiarygodności badania ENLIGHTEN

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

17.4. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

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

17.4.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

Badanie ILLUMINATE

2. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P and Chen H. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 1: 51-60, 2013

4. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01315249
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01315249?sect=X0125#all>
[Ostatni dostęp w dniu 27.11.2013]

Badanie SPARK

5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):199-209.

7. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01120691:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01120691?term=NCT+01120691&rank=1>
[Ostatni dostęp: 28.11.2013].

Badanie SHINE

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

10. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01202188:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188?term=NCT01202188&rank=1>
[Ostatni dostęp: 28.11.2013].

18.2. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 09-01-2014 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 09-01-2014 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 09-01-2014 r.]
7. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa: EMA/472738/2013, EMEA/H/C/002679
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002679/WC500151258.pdf
8. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013 May 30. [Epub ahead of print]

10. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01202188:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188?term=NCT01202188&rank=1>
[Ostatni dostęp: 28.11.2013].
11. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107(10):1558-67.

13. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT 01120717:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=NCT01120717&rank=1>
[Ostatni dostęp: 28.11.2013].

18.3. Ograniczenia i dyskusja

1. Anna Panasiuk, Joanna Jarosz, Izabela Pieniążek, Jacek Walczak. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu

złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Styczeń 2014 r. Praca niepublikowana.

2. Charakterystyka produktu leczniczego Ultibro Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 09/2013 [materiały dostarczone przez zleceniodawcę analizy]
3. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorl. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> [Data ostatniego dostępu: 19.11.2013]
5. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 25.11.2013].
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

-
10. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 12 kwietnia 2013 r. Poz. 15*
 11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r..

18.4. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, Tylek J, et al. QVA149 once daily improves exercise tolerance and lung function in patients with moderate to severe COPD: The bright study. *Thorax* 2012;67:A147 (**abstrakt, zbyt krótki okres obserwacji**)
2. Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2013 May;73(7):741-53. (**przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji**)

3. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14(1). **(metaanaliza, brak ocenianej interwencji)**
4. D'Urzo A. Role of once-daily glycopyrronium bromide (NVA237) in the management of COPD. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:341-53. **(wtórne)**
5. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VKT, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: The BEACON study. *Int J COPD* 2013;8:501-8. **(nieadekwatna grupa kontrolna, zbyt krótki okres obserwacji)**
6. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107(10):1558-67. **(nieadekwatna grupa kontrolna)**
7. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clin Outcomes Res* 2013;5(1):235-45. **(wtórne)**
8. 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 COPD* 2013;8:405-23. **(przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji)**
9. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. *Eur Respir J* 2013 Oct 31. **(zbyt krótki okres obserwacji)**
10. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo AD, Worth H, White T, Alagappan V. Superior lung function with once-daily QVA149 translates into improvements in patient-reported breathlessness compared with placebo and tiotropium in COPD patients: the BLAZE study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:A6070. **(abstrakt)**
11. National Horizon Scanning Centre. Indacaterol/glycopyrronium (QVA-149) for chronic obstructive pulmonary disease. Report. 2011 **(wtórne)**
12. Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14(1). **(wtórne)**
13. Van De Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2010;7(6):418-27. **(nieadekwatna interwencja)**
14. Van Meerhaeghe A, Vanhaeverbeek M. QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):e22-e23 **(komentarz do badania SPARK)**
15. Van Noord JA, Buhl R, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010 Dec;65(12):1086-91. **(nieadekwatna interwencja)**
16. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013;137(2):251-69. **(wtórne)**

19. SPIS TABEL

Tabela 1. Podsumowanie wyników oceny korzyści klinicznych i bezpieczeństwa IND/GLY	20
Tabela 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna).....	24
Tabela 3. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego lub do poszerzonej oceny bezpieczeństwa	30
Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>QUANTIFY</i>	43
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniu <i>QUANTIFY</i>	45
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>QUANTIFY</i>	45
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>QUANTIFY</i>)	47
Tabela 8. Charakterystyka interwencji (<i>QUANTIFY</i>)	48
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>QUANTIFY</i>).....	49
Tabela 10. Różnice średnich zmian: <i>trough</i> FEV ₁ oraz FEV ₁ 30 min. po dawce, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	51
Tabela 11. Różnice średnich zmian: <i>trough</i> FVC oraz FVC 30 min. po dawce, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	52
Tabela 12. Różnice średnich zmian w zakresie poprawy jakości życia (SGRQ) po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	53
Tabela 13. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	54
Tabela 14. Różnice średnich końcowych w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI) po 26 tyg.; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	55
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stopnia duszności według wskaźnika TDI; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	55
Tabela 16. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby w zależności od stopnia nasilenia; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>)	56
Tabela 17. Różnice średnich zmian w zakresie ogólnej oceny objawów choroby wg testu CAT po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>)	57
Tabela 18. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy ogólnej oceny objawów choroby wg testu CAT (CAT ≥ 2 pkt.); IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>)	58
Tabela 19. Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>); IND/GLY, TIO, FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	59
Tabela 20. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 26-tyg. okresu leczenia; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	60
Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	61
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs); IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>).....	61
Tabela 23. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wyłączając zaostrzenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia; IND/GLY vs TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>)	62

Tabela 24. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz SAEs najprawdopodobniej związane z leczeniem; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY).....	63
Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	63
Tabela 26. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg ciężkości: tj.: umiarkowane (<i>moderate</i>); poważne (<i>severe</i>); IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY).....	64
Tabela 27. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem ; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	64
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem ogółem; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	65
Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem ($\geq 0,5\%$ w jednej z ocenianych grup); IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	65
Tabela 30. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia towarzyszącego lub zastosowania terapii nefarmakologicznej; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	66
Tabela 31. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwy w leczeniu; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY).....	66
Tabela 32. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u ≥ 4 pts); IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	67
Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (TEAEs występujące u ≥ 10 pts); IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY).....	68
Tabela 34 Parametry laboratoryjne i życiowe [^] podczas 26 tyg. terapii z obliczonym ilorazem szans; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY).....	69
Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w EKG#; IND/GLY vs TIO+FOR (QUANTIFY)	70
Tabela 36. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>ILLUMINATE</i>	72
Tabela 37 Przepływ pacjentów w badaniu <i>ILLUMINATE</i>	74
Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>ILLUMINATE</i>	74
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>ILLUMINATE</i>).....	76
Tabela 40. Charakterystyka interwencji (<i>ILLUMINATE</i>).....	76
Tabela 41. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>ILLUMINATE</i>)	77
Tabela 42. Różnice średnich końcowych wartości AUC_{0-12h} FEV ₁ , szczytowych wartości FEV ₁ , <i>trough</i> FEV ₁ oraz FEV ₁ 5 i 30 min. po dawce, po 12 i 26 tyg. leczenia (<i>ILLUMINATE</i>)	79
Tabela 43. Różnice średnich końcowych wartości AUC_{0-12h} FVC, szczytowych wartości FVC, <i>trough</i> FVC po 12 i 26 tyg. leczenia (<i>ILLUMINATE</i>)	81
Tabela 44. Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 12 i 26 tygodniu leczenia	81
Tabela 45. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans uzyskania klinicznie istotnej poprawy (≥ 1 pkt) nasilenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 26 tygodniu leczenia	82

Tabela 46. Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia jakości życia (SGRQ) po 12 i 26 tygodniu leczenia (<i>ILLUMINATE</i>)	83
Tabela 47. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (≥ 4 pkt) w jakości życia (SGRQ) pomiędzy 12 a 26 tygodniem leczenia (<i>ILLUMINATE</i>)	83
Tabela 48. Różnice średnich zmian częstości stosowania leków ratunkowych (ogółem) i leków ratunkowych stosowanych w ciągu dnia, po 12 i 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (<i>ILLUMINATE</i>)	84
Tabela 49. Wyniki codziennej oceny nasilenia objawów choroby (dzienniczki pacjenta) - zmniejszenie nasilenia objawów ogółem i duszności (ogółem, w ciągu dnia i w ciągu nocy), po 12 i 26 tyg. leczenia (<i>ILLUMINATE</i>)	85
Tabela 50. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu po 26-tyg. leczenia oraz 30-dniowym okresie obserwacji (<i>ILLUMINATE</i>)	87
Tabela 51. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	87
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	88
Tabela 53. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych według <i>System Organ Class</i> (włączając zaostżenia POChP) prowadzących u pacjentów do przerwania leczenia; IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	89
Tabela 54. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	90
Tabela 55. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	91
Tabela 56. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem ; IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	93
Tabela 57. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg MedDRA SOC (AEs $\geq 1\%$); IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	94
Tabela 58. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u $\geq 1,5\%$ pacjentów); IND/GLY vs SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>)	95
Tabela 59. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, IND/GLY vs TIO (<i>SHINE, ARISE</i>)	98
Tabela 60. Przepływ pacjentów w badaniach <i>SHINE i ARISE</i>	101
Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>SHINE i ARISE</i>	103
Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE, ARISE</i>)	105
Tabela 63. Charakterystyka interwencji (<i>SHINE, ARISE</i>)	106
Tabela 64. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE, ARISE</i>)	110
Tabela 65. Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FEV ₁ , po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE, ARISE</i>)	115
Tabela 66. Różnice średnich zmian <i>trough</i> FEV ₁ i FEV ₁ 30 i 60 min. po dawce względem wartości wyjściowych, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE, ARISE</i>)	119

Tabela 67. Częstość uzyskiwania poprawy <i>trough</i> FEV ₁ >100 i >200 ml po 26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE)	121
Tabela 68. Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FVC, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	121
Tabela 69. Różnice średnich zmian <i>trough</i> FVC, FVC 30 i 60 min. po dawce względem wartości wyjściowych, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE).....	123
Tabela 70. Różnice średnich końcowych wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 12 i 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE)	124
Tabela 71. Częstość uzyskiwania klinicznie istotnej (≥1 pkt) i większej (≥2 i ≥3 pkt) poprawy nasilenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE).....	125
Tabela 72. Różnice średnich końcowych wyników oceny jakości życia (SGRQ), po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	126
Tabela 73. Różnice średnich zmian jakości życia (SGRQ) względem wartości wyjściowych, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	128
Tabela 74. Częstość uzyskiwania istotniej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ), po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	131
Tabela 75. Różnice średnich końcowych liczb wziewów leków ratunkowych na dobę, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE)	133
Tabela 76. Różnice zmian średnich liczb wziewów leków ratunkowych na dobę, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	134
Tabela 77. Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych, po 26 i 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE).....	135
Tabela 78. Zmiana odsetka dni bez stosowania leków ratunkowych, po 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE).....	136
Tabela 79. Różnice odsetków dni bez objawów (noce bez przebudzenia, dni bez objawów dziennych, dni niezakłóconej aktywności życiowej), po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE) .	136
Tabela 80. Częstość pozytywnego stosunku pacjenta do przyjmowanego leczenia (zadowolenie, chęć stosowania, łatwość obsługi inhalatora), po 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE)	137
Tabela 81. Częstość występowania ≥1, 0, 1, 2, 3, ≥4 ciężkich lub umiarkowanych zaostrzeń POChP u pacjenta w całym okresie leczenia – 26 i 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	138
Tabela 82. Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 26 i 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (ARISE, SHINE)	140
Tabela 83. Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w przeliczeniu na rok, po 26 i 52 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (ARISE, SHINE)	141
Tabela 84. Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w przeliczeniu na 1 pacjenta, w okresie obserwacji 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (ARISE).....	142
Tabela 85. Łączny czas trwania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń [dni] w okresie obserwacji 52 tyg.; IND/GLY vs TIO (ARISE)	142
Tabela 86. Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>); IND/GLY vs TIO (ARISE)	143
Tabela 87. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i <i>follow-up</i> ; IND/GLY vs TIO (SHINE).....	145

Tabela 88. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	145
Tabela 89. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>).....	146
Tabela 90. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem(SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>).....	147
Tabela 91. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	147
Tabela 92. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>) ...	148
Tabela 93. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	149
Tabela 94. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów z grupy IND/GLY; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	149
Tabela 95. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs $\geq 1,5\%$); IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	151
Tabela 96. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>SHINE</i>)	152
Tabela 97. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu po 52-tyg. leczenia + 30 dni okresu obserwacji; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>)	153
Tabela 98. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>)	153
Tabela 99. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>)	154
Tabela 100. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem(SAEs) oraz ciężkich CCV; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>).....	155
Tabela 101. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>).....	155
Tabela 102. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>).....	157
Tabela 103. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg ciężkości: tj.: umiarkowane (<i>moderate</i>); poważne (<i>severe</i>); IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>)	158
Tabela 104. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem ; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>)	158
Tabela 105. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem ogółem; IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>).....	159
Tabela 106. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem ($\geq 1,5\%$ w jednej z ocenianych grup); IND/GLY vs TIO (<i>ARISE</i>).....	159

Tabela 107. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowej terapii; IND/GLY vs TIO (ARISE)	160
Tabela 108. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwy w leczeniu; IND/GLY vs TIO (ARISE)	160
Tabela 109. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia; IND/GLY vs TIO (ARISE).....	161
Tabela 110. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs występujące u $\geq 3\%$); IND/GLY vs TIO (ARISE).....	161
Tabela 111. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs TIO (ARISE)	162
Tabela 112. Parametry laboratoryjne i życiowe podczas 52 tyg. terapii z obliczonym ilorazem szans; IND/GLY vs TIO (ARISE)	164
Tabela 113. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG; IND/GLY vs TIO (ARISE)	166
Tabela 114. Charakterystyka badania włączonego do analizy (SPARK)	168
Tabela 115. Przepływ pacjentów w badaniu SPARK.....	169
Tabela 116. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SPARK	169
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SPARK)	171
Tabela 118. Charakterystyka interwencji (SPARK)	172
Tabela 119. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (SPARK).....	173
Tabela 120. Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby ogółem; IND/GLY vs TIO (SPARK)	175
Tabela 121. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia punktu końcowego [#] ; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	176
Tabela 122. Wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w subpopulacji pacjentów stosujących lub nie stosujących wGKS; IND/GLY vs TIO (SPARK)	176
Tabela 123. Hazard względny czasu do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego oraz ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK)	177
Tabela 124. Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK).....	177
Tabela 125. Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK).....	178
Tabela 126. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta; IND/GLY vs GLY (SPARK)	179
Tabela 127. Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby w zależności od stopnia nasilenia; IND/GLY vs TIO (SPARK)	180
Tabela 128. Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na rok [^] , w okresie obserwacji 64 tyg.; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	180
Tabela 129. Liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta [^] , w okresie obserwacji 64 tyg. ; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6].....	181

Tabela 130. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta#; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	181
Tabela 131. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego unktu końcowego (SPARK)#; IND/GLY vs TIO [6]	182
Tabela 132. Średnia liczba dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków^, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	183
Tabela 133. Różnica średnich końcowych wartości <i>trough</i> FEV₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji#; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	184
Tabela 134. Różnica średnich końcowych wartości <i>trough</i> FVC z uwzględnieniem okresów obserwacji#; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	185
Tabela 135. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ; IND/GLY vs TIO (SPARK)	186
Tabela 136. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. leczenia#; IND/GLY vs TIO (SPARK) [6]	187
Tabela 137. Punkty końcowe związane z oceną aspektów choroby według pacjenta: odsetek dni bez leku ratunkowego po 64 tyg. leczenia (SPARK)#; IND/GLY vs TIO [6]	188
Tabela 138. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu obserwacji; IND/GLY vs TIO (SPARK)	189
Tabela 139. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs TIO (SPARK)	190
Tabela 140. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia^ (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); IND/GLY vs TIO (SPARK)	191
Tabela 141. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; IND/GLY vs TIO (SPARK)	192
Tabela 142. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; IND/GLY vs TIO (SPARK)	192
Tabela 143. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); IND/GLY vs TIO (SPARK).....	194
Tabela 144. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych; IND/GLY vs TIO (SPARK)	196
Tabela 145. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs ≥1,5%); IND/GLY vs TIO (SPARK)	198
Tabela 146. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do analizy; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	200
Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE)	202
Tabela 148. Charakterystyka interwencji (SHINE)	203
Tabela 149. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	204

Tabela 150. Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FEV ₁ ; po 12-26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	207
Tabela 151. Różnice średnich zmian <i>trough</i> FEV ₁ i FEV ₁ 30 i 60 min. po dawce względem wartości wyjściowych, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE).....	208
Tabela 152. Częstość uzyskiwania poprawy <i>trough</i> FEV ₁ >100 i >200 ml po 26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	209
Tabela 153. Różnice średnich końcowych wartości ocenianych parametrów FVC, po 12-52 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	210
Tabela 154. Różnice średnich wyników w zakresie poprawy/pogorszenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 12 i 26 tygodniu leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	211
Tabela 155. Częstość uzyskiwania klinicznie istotnej (≥1 pkt) i większej (≥2 i ≥3 pkt) poprawy nasilenia duszności (TDI <i>focal score</i>) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE).....	212
Tabela 156. Różnice średnich końcowych wyników oceny jakości życia (SGRQ), po 12, 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	213
Tabela 157. Różnice średnich zmian jakości życia (SGRQ) względem wartości wyjściowych po 12 i 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	214
Tabela 158. Częstość uzyskiwania istotniejszej klinicznie poprawy jakości życia (SGRQ) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	214
Tabela 159. Różnice zmian (względem wartości początkowej) średnich liczb wziewów leków ratunkowych na dobę, po 12-26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	215
Tabela 160. Odsetek dni bez stosowania leków ratunkowych, po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE).....	216
Tabela 161. Różnice odsetków dni bez objawów (noce bez przebudzenia, dni bez objawów dziennych, dni niezakłóconej aktywności życiowej) po 26 tyg. leczenia; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE).....	217
Tabela 162. Częstość występowania ≥1 ciężkiego lub umiarkowanego zaostrzenia POChP u pacjenta w całym okresie leczenia – 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	218
Tabela 163. Czas do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 26 tyg.; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE)	219
Tabela 164. Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 26 tyg. (SHINE)	220
Tabela 165. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i <i>follow-up</i> ; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE).....	221
Tabela 166. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE).....	222
Tabela 167. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY (SHINE).....	223
Tabela 168. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem(SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	224

Tabela 169. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	225
Tabela 170. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	226
Tabela 171. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY(SHINE)	226
Tabela 172. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia zdarzeń niepożądanych u ≥1,5% pacjentów z grupy IND/GLY; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	227
Tabela 173. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs ≥1,5%); IND/GLY vs TIO (SHINE)	229
Tabela 174. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja safety set; IND/GLY vs IND, IND/GLY vs GLY (SHINE)	231
Tabela 175 Przepływ pacjentów w badaniu SPARK.....	234
Tabela 176. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SPARK)	234
Tabela 177. Charakterystyka interwencji (SPARK)	236
Tabela 178. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (SPARK).....	236
Tabela 179. Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby ogółem; IND/GLY vs GLY (SPARK)	239
Tabela 180. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego unktu końcowego (SPARK)*; IND/GLY vs GLY [6].....	239
Tabela 181. Wskaźnik częstości wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w subpopulacji pacjentów stosujących lub nie stosujących wGKS; IND/GLY vs GLY (SPARK)	240
Tabela 182. Hazard względny czasu do wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego oraz ciężkiego zaostrzenia POChP w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)	240
Tabela 183. Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na rok, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)	241
Tabela 184. Liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK)	241
Tabela 185. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta; IND/GLY vs GLY (SPARK)	242
Tabela 186. Wskaźnik częstości wystąpienia zaostrzeń choroby w zależności od stopnia nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane lub ciężkie i ciężkie); IND/GLY vs GLY (SPARK)	243
Tabela 187. Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na rok[^], w okresie obserwacji 64 tyg.; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6].....	244
Tabela 188. Liczba zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków) w przeliczeniu na 1 pacjenta[^], w okresie obserwacji 64 tyg. ; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]	244
Tabela 189. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów	

systemowych i antybiotyków) przypadających na pacjenta przypadających na pacjenta#; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]	245
Tabela 190. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, jak również czas do wystąpienia omawianego unktu końcowego (SPARK)*; IND/GLY vs GLY [6].....	246
Tabela 191. Średnia liczba dni podczas, których u pacjentów obecne ciężkie lub umiarkowane zaostrzenia POChP wymagały zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków^, w okresie obserwacji 64 tyg. IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]	246
Tabela 192. Różnica średnich końcowych wartości <i>trough</i> FEV ₁ z uwzględnieniem okresów obserwacji#; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6].....	248
Tabela 193. Różnica średnich końcowych wartości <i>trough</i> FVC z uwzględnieniem okresów obserwacji#; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6].....	248
Tabela 194. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia pacjentów w skali SGRQ; IND/GLY vs GLY (SPARK)	249
Tabela 195. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12, 26, 38, 52 i 64 tyg. leczenia#; IND/GLY vs GLY (SPARK) [6]	251
Tabela 196. Punkty końcowe związane z oceną aspektów choroby według pacjenta: odsetek dni bez leku ratunkowego po 64 tyg. leczenia (SPARK)*; IND/GLY vs GLY [6]	252
Tabela 197. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu obserwacji; IND/GLY vs GLY (SPARK)	253
Tabela 198. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs GLY (SPARK)	254
Tabela 199. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs TIO (SPARK).....	255
Tabela 200. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs GLY (SPARK).....	255
Tabela 201. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC; (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs GLY (SPARK)	256
Tabela 202. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs GLY (SPARK)	257
Tabela 203. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych; (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs GLY (SPARK)	259
Tabela 204. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg SOC (AEs ≥ 1,5%); IND/GLY vs GLY (SPARK).....	261
Tabela 205. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Ultibro Breezhaler® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]	265
Tabela 206. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [3]	266
Tabela 207. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Ultibro Breezhaler® [3]	268
Tabela 208. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SHINE) [8].....	271

Tabela 209. Charakterystyka interwencji (<i>SHINE</i>)	272
Tabela 210. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu podczas okresu leczenia i <i>follow-up</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	273
Tabela 211. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	274
Tabela 212. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	274
Tabela 213. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz ciężkich CCV; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	275
Tabela 214. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: poważnych (MACE) oraz innych niż poważne (non-MACE); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	276
Tabela 215. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia potwierdzonych zdarzeń niepożądane CCV: migotania/trzepotania przedsionków; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	276
Tabela 216. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; populacja <i>safety set</i> ; GLY, IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	277
Tabela 217. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wystąpienia zdarzeń niepożądanych u $\geq 1,5\%$ pacjentów z grupy IND/GLY; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	277
Tabela 218. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>SHINE</i>)	279
Tabela 219. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>ENLIGHTEN</i>)	280
Tabela 220. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>ENLIGHTEN</i>	281
Tabela 221. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>ENLIGHTEN</i>)	283
Tabela 222. Charakterystyka interwencji (<i>ENLIGHTEN</i>)	284
Tabela 223. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	285
Tabela 224. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu niezadawalającego wyniku leczenia (populacja ITT); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	286
Tabela 225. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia (AEs, SAEs oraz inne niż SAEs); populacja <i>safety set</i> ; IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	286
Tabela 226. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	287
Tabela 227. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	288
Tabela 228. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	289
Tabela 229. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg ciężkości: tj.: łagodne, umiarkowane lub poważne (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	289
Tabela 230. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	290

Tabela 231. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane CCV (populacja <i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>).....	290
Tabela 232. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia (populacja <i>safety set</i>) ; IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	291
Tabela 233. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (<i>safety set</i>); IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>).....	291
Tabela 234. Parametry laboratoryjne i życiowe* podczas 52 tyg. terapii z obliczonym ilorazem szans; IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>).....	292
Tabela 235. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nieprawidłowości w zapisie EKG*; (<i>safety set</i>) IND/GLY vs PL (<i>ENLIGHTEN</i>)	294
Tabela 236. Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>), SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>), TIO (<i>SHINE, ARISE, SPARK</i>) oraz monokomponentów: IND (<i>SHINE</i>), GLY (<i>SHINE, SPARK</i>) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji ^y : 26-64 tyg.: zmienne ciągłe	295
Tabela 237. Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>), SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>), TIO (<i>SHINE, ARISE, SPARK</i>) oraz monokomponentów: IND (<i>SHINE</i>), GLY (<i>SHINE, SPARK</i>) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji: 26-64 tyg.: zmienne dychotomiczne	303
Tabela 238. Zestawienie najważniejszych wyników dla badań RCT dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania IND/GLY (Ultibro®) względem TIO+FOR (<i>QUANTIFY</i>), SAL/FLU (<i>ILLUMINATE</i>), TIO (<i>SHINE, ARISE, SPARK</i>) oraz monokomponentów: IND (<i>SHINE</i>), GLY (<i>SHINE, SPARK</i>) w leczeniu dorosłych dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); okres obserwacji [†] : 26-64 tyg.	306
Tabela 239. Wybrane komparatory z uzasadnieniem.....	325
Tabela 240. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza <i>PubMed</i>)	331
Tabela 241. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i>	333
Tabela 242. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza <i>Embase</i> (<i>embase.com</i>)	335
Tabela 243. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza <i>CRD</i>	337
Tabela 244. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL.....	339
Tabela 245.....	339
Tabela 246. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	341
Tabela 247. Ocena wiarygodności badania <i>QUANTIFY</i>	341
Tabela 248. Ocena wiarygodności badania <i>ILLUMINATE</i>	342
Tabela 249. Ocena wiarygodności badania <i>SHINE</i>	342
Tabela 250. Ocena wiarygodności badania <i>ARISE</i>	343
Tabela 251. Ocena wiarygodności badania <i>SPARK</i>	343
Tabela 252. Ocena wiarygodności badania <i>ENLIGHTEN</i>	344

20. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza średnich końcowych różnic w <i>trough</i> FEV ₁ po 12 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	118
Wykres 2. Metaanaliza średnich końcowych różnic w <i>trough</i> FEV ₁ po 24-26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	118
Wykres 3. Metaanaliza średnich końcowych wyników SGRQ (jakość życia) po 12 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	127
Wykres 4. Metaanaliza średnich końcowych wyników SGRQ (jakość życia) po 24-26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	127
Wykres 5. Metaanaliza średnich zmian jakości życia (SGRQ) po 12 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE).....	130
Wykres 6. Metaanaliza średnich zmian jakości życia (SGRQ) po 24-26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	130
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia (zmniejszenie wyniku w SGRQ o ≥ 4 pkt) po 24-26 tygodniach leczenia; IND/GLY vs TIO (SHINE, ARISE)	132
Wykres 8. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	340