



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38

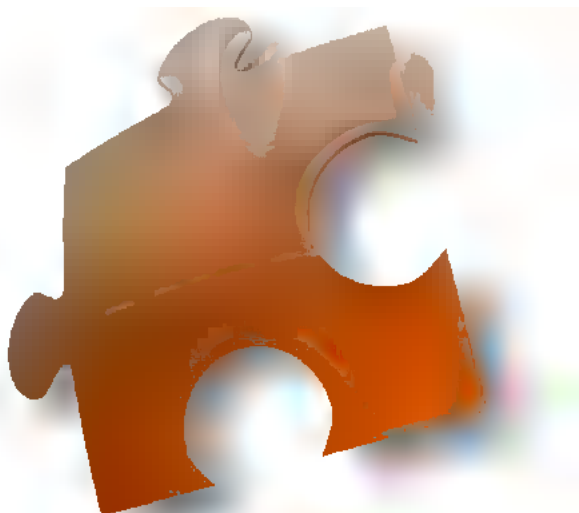


Instytut
Arcana



Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium
w postaci roztworu do inhalacji
(Spiriva Respimat[®]) stosowanego w leczeniu
podtrzymującym rozszerzającym oskrzela
w celu złagodzenia objawów u pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)





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

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

Raport wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*



SPIS TREŚCI

1. INDEKS SKRÓTÓW	8
2. STRESZCZENIE	10
3. METODYKA	17
3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
3.2. Pytanie kliniczne	19
3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu	19
3.4. Metody identyfikacji badań	21
3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	23
3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
3.5. Ekstrakcja i opracowanie danych	24
3.6. Ocena jakości	25
3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	25
3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	27
3.7. Analiza ilościowa	27
3.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	27
3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	27
3.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	28
3.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu ang. „time to event”	28
4. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH PRZEPROWADZONEGO W RAMACH ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	29
5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	30
6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIOTROPIUM W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI (TIOres, SPIRIVA RESPIMAT®) WZGLĘDEM TIOTROPIUM W POSTACI PROSZKU DO INHALACJI W KAPSUŁKACH TWARDYCH (TIO, SPIRIVA®) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA W CELU ZŁAGODZENIA OBJAWÓW U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC	34
6.1. Skuteczność kliniczna TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}	35
6.1.1. Ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁).....	35
6.1.2. Ocena zaostrzeń POChP	36
6.2. Profil bezpieczeństwa TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}	41
6.2.1. Zgony	42
6.2.2. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	47
6.2.3. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.....	62



6.2.4. Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	64
6.2.5. Rezygnacje z udziału w badaniu/ rezygnacje z przyjmowania leczenia oraz czas do wystąpienia rezygnacji z leczenia	65
6.2.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	67
7. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA TIOTROPIUM W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH.....	70
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	77
8.1. Cel	77
8.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa.....	77
8.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Spiriva Respimat®	78
8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL.....	81
8.5. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie PSUR (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) dla produktu leczniczego Spiriva Respimat®	82
8.6. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® względem placebo	84
9. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	92
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	93
9.2. Wnioski końcowe	100
10. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	103
11. DYSKUSJA	107
11.1. Wyszukiwanie	107
11.2. Wybór komparatora	108
11.3. Wiarygodność zewnętrzna	109
11.4. Wiarygodność wewnętrzna	113
11.5. Dyskusja z przeglądami.....	114
12. ZAŁĄCZNIKI	115
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane.....	115
12.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych	116
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)	117
12.4. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniu oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej	118
12.4.1. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej.....	118



12.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej	119
12.4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej.....	120
12.4.4. Charakterystyki interwencji ocenianych we włączonym randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej.....	122
12.4.5. Charakterystyki punktów końcowych ocenianych we włączonym randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej.....	123
12.5. Charakterystyki obserwacyjnych badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności praktycznej.....	127
12.6. Ocena randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad.....	133
12.7. Ocena badań obserwacyjnych w skali NOS.....	133
12.8. Badania nieopublikowane	134
12.9. Tabelki dodatkowe	139
12.10. Formularz ekstrakcji danych.....	142
12.10.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	142
12.10.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	143
12.10.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	144
12.10.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	145
12.10.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	146
12.10.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	147
13. PIŚMIENNICTWO.....	148
13.1. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej	148
13.2. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej	148
13.3. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w ramach analizy efektywności klinicznej.....	149
13.4. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych oraz metodyce analizy efektywności klinicznej.....	149
13.5. Publikacje wykluczone (po pełnym tekście) z analizy efektywności klinicznej	150

14. SPIS TABEL 155

15. SPIS WYKRESÓW 157

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Analiza wyników ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie i wnioski ✓ Dyskusja i ograniczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Uzupełnienie o wymagania minimalne: październik 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

1. INDEKS SKRÓTÓW

6-MWD	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
B.d.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
I	Interwencja
IA	Instytut Arcana
ICS	Wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPCI	<i>International Classification of Primary Care</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JADAD	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LABA	Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
μg	Mikrogram
MACE	Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)

MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mITT	Zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	Liczba pacjentów w grupie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Poziom istotności
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRISMA	Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>)
PSUR	Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i>)
SGRQ	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
TIO	Tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych
TIOres	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji
TIOSPIR	Akronim randomizowanego badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną TIOres względem TIO w populacji dorosłych pacjentów z POChP
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>

2. STRESZCZENIE

Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Porównanie efektywności klinicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres)

w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem komparatora wybranego w oparciu o Analizę Problemu Decyzyjnego (APD) tj. tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (Spiriva®) – refundowana technologia opcjonalna.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), jak również spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą skali Jadad (badania randomizowane) oraz skali NOS (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono na podstawie skali GRADE. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

W ramach analizy efektywności klinicznej w pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych, aktualnych badań wtórnych (przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz raportów HTA), a następnie pierwotnych badań klinicznych porównujących zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji względem tiotropium w postaci proszku

do inhalacji w kapsułkach twardych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 04.08.2014 roku.

Dodatkową 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), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano również dane dodatkowe (badania wtórne ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa i/lub badania wtórne, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne typu RCT, porównujące tiotropium w postaci roztworu do inhalacji względem placebo w przedmiotowym wskazaniu).

Na stronie rejestru badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Wyniki wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny *Mathioudakis 2014*;
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie *TIOSPIR* umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (TIOres) względem wybranego komparatora (TIO) – refundowanej technologii opcjonalnej;
- 4 badania obserwacyjne (2 badania z grupą kontrolną oraz 2 badania bez grupy kontrolnej);
- w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa – dane z ChPL Spiriva Respimat®, prezentację FDA, dane z PSUR oraz badania wtórne, w których uwzględniono badania RCT dotyczące porównania TIOres z placebo.

We włączonych badaniach klinicznych (RCT oraz obserwacyjnych) populację pacjentów stanowiły

osoby (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

We wszystkich włączonych badaniach klinicznych (RCT oraz obserwacyjnych) przyjęty sposób dawkowania TIOres (Spiriva Respimat®) był zgodny z założeniami analizy oraz zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto, również dawka TIO zastosowana w uwzględnionych badaniach klinicznych była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Spiriva®.

Warto również mieć na uwadze, że porównanie efektywności klinicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w APD komparator (refundowaną technologię opcjonalną). Okres obserwacji oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

Wyniki: bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej TIOres_{5µg} względem TIO_{18µg}

Zidentyfikowano jedno randomizowane, wieloośrodkowe, długoterminowe badanie kliniczne o akronimie *TIOSPIR* spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu.

W badaniu o akronimie *TIOSPIR* porównywano efektywność kliniczną TIOres (w dawce 2,5¹ oraz 5 µg, raz na dobę) względem wybranego (refundowanego) komparatora TIO (w dawce 18 µg, raz na dobę) w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ogółem analiza efektywności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* objęła 17 135 osób w ramach analizy mITT (5 711 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – TIOres_{5µg}; 5 694 w grupie kontrolnej stosującej TIO_{18µg} oraz

5730 w grupie otrzymującej TIOres_{2,5µg}²) oraz 17 116 osób w ramach tzw. *treated set* (5 705 w grupie badanej otrzymującej interwencję wnioskowaną – TIOres_{5µg}; 5 687 w grupie kontrolnej stosującej TIO_{18µg} oraz 5724 w grupie otrzymującej TIOres_{2,5µg}²).

Analizowanymi w badaniu o akronimie *TIOSPIR* punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy były: wartość FEV₁, ocena zaostrzeń czy profil bezpieczeństwa (m.in.: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, rezygnacje z udziału w badaniu/z przyjmowania leczenia czy zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia). Wyniki te oceniano w okresie obserwacji, który wynosił 2-3 lata (średnia 2,3 roku). Hipoteza badawcza analizowana

¹ Warto zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecaną dawką w przedmiotowym wskazaniu jest dawka 5 µg. W związku z powyższym tylko wyniki dla tej dawki zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej.

² Grupa otrzymująca TIOres w dawce 2,5 µg nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

w badaniu o akronimie *TIOSPIR* stanowiła hipotezę typu *non-inferiority*.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników przedstawionych w zidentyfikowanym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie *TIOSPIR* można zaobserwować, że natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (wartość FEV_1) była porównywalna pomiędzy obiema analizowanymi grupami ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$).

Ponadto, przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia (główny punkt końcowy badania) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) istotnych statystycznie różnic zarówno, gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w większości poszczególnych subpopulacji. Wyjątek stanowi analiza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia dotycząca subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ale nieprzyjmujących długodziałających β_2 -mimetyków), w przypadku której pomiędzy analizowanymi grupami wykazano znamienność statystyczną ($p < 0,05$) na korzyść grupy otrzymującej $TIO_{18\mu g}$. Dodatkowo, na podstawie danych przedstawionych w badaniu o akronimie *TIOSPIR* można zaobserwować, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia u pacjentów otrzymujących $TIO_{res5\mu g}$ niż w grupie osób otrzymującej $TIO_{18\mu g}$.

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny zaostrzeń (ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostrzeń; ryzyko wystąpienia poważnych zaostrzeń; czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia) pomiędzy analizowanymi grupami ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) wykazano ich porównywalną skuteczność.

Profil bezpieczeństwa

Porównywane interwencje ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Dla okresu leczenia wynoszącego

średnio 2,3 roku nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w szansie wystąpienia prawie wszystkich poddanych ocenie parametrów dotyczących bezpieczeństwa (tj. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w populacji ogólnej oraz w analizowanych subpopulacjach, zgonu z poszczególnych przyczyn³, jakiegokolwiek SAEs, SAEs oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu, prawie wszystkie ciężkie zakażenia i zarażenia, ciężkie zaburzenia serca, nowotwory łagodne i złośliwe oraz nieokreślone z uwzględnieniem cyst i polipów, ciężkie zaburzenia żołądka i jelit, SAEs układu nerwowego, ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, prawie wszystkie ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje, ciężkie zaburzenia naczyniowe, ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, ciężkie zaburzenia nerek i układu moczowego, konieczność przeprowadzenia procedur chirurgicznych i medycznych, prawie wszystkie ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania, ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego, ciężkie zaburzenia psychiczne, ciężkie zaburzenia widzenia, ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem, ciężkie zaburzenia uszne i błędnikowe, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych – MACE, prawie wszystkie rezygnacje z udziału w badaniu/ z przyjmowania leczenia oraz prawie wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia).

Co istotne, w badaniu o akronimie *TIOSPIR* w obu analizowanych grupach ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) nie raportowano żadnego przypadku zgonu z powodu: kardiomiopatii niedokrwiennej, zawału niedokrwiennego, pęknięcia aorty, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz

³ Analizowano następujące przyczyny: przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, zawał serca, nagły zgon, inne przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, śmierć sercowa, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej, zatrzymanie akcji serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, choroba zastawki serca, kardiomiopatia zastoinowa, serce płucne, choroba tętnic wieńcowych, niewydolność wieńcowa, tętniak aorty, pęknięcie tętniaka aorty, rozwarstwienie aorty, zwężenie aorty, miażdżycy, niedokrwienie obwodowe, zaburzenia naczyń obwodowych, przyczyny oddechowe, nowotwór, przyczyny nieokreślone lub nieznanne, inne przyczyny, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zgony wśród pacjentów z wcześniejszą arytmia serca.

zaburzeń nerek i dróg moczowych. Nie odnotowano również wystąpienia takich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem jak: nowotwory łagodne i złośliwe oraz nieokreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów), zaburzenia krwi i układu limfatycznego.

Zastosowanie ocenianej interwencji (TIOres_{5µg}) związane było z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: ciężkiego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Dodatkowo zaobserwowano, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg}.

Natomiast terapia TIO_{18µg} (wybrany, refundowany komparator) wiązała się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia: ciężkiego zapalenia dróg moczowych, ciężkiego upadku, łagodnego przerostu gruczołu krokowego, rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu. Ponadto, zaobserwowano, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze

prawdopodobieństwo wystąpienia MACE i przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących TIO_{18µg}.

W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną na podstawie randomizowanego, długookresowego badania o akronimie TIOSPIR należy wnioskować, że oceniana interwencja (TIOres_{5µg}) jest porównywalnie skuteczna i bezpieczna co terapia TIOres_{18µg} w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP.

Należy mieć jednak na uwadze, że z badania o akronimie TIOSPIR wykluczono pacjentów z niestabilnymi warunkami sercowo-naczyniowymi (pacjenci, u których 6 miesięcy wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego; chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia). W związku z powyższym (jak podkreślają Autorzy badania o akronimie TIOSPIR) uzyskanych wyników nie należy przenosić na populację pacjentów, u których występują te schorzenia współistniejące.

Wyniki: efektywność praktyczna (badania obserwacyjne)

Zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną TIOres względem TIO (Verhamme 2013, Asakura 2013) oraz samego TIOres (Rau-Berger 2010, NCT01145053). Wszystkie badania spełniały kryteria włączenia do niniejszego raportu.

We wszystkich uwzględnionych badaniach obserwacyjnych populację stanowili pacjenci dorośli z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Analizowanymi w ramach uwzględnionych badań obserwacyjnych punktami końcowymi były: ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa tj. wartość FEV₁; kontrola objawów choroby – ocena nasilenia duszności w skali MRC, ocena objawów choroby; jakość życia pacjentów; zgony; zdarzenia niepożądane; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; ciężkie zdarzenia niepożądane;

rezygnacje z badania; rezygnacje z przyjmowania leczenia.

Wyniki uzyskane w badaniach obserwacyjnych oceniano w okresie obserwacji, który wynosił od 6 tygodni do co najmniej 1 roku.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Na podstawie wyników przedstawionych w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych (z grupą lub bez grupy kontrolnej) wykazano, że zastosowanie TIOres_{5µg} wiąże się z m.in. z poprawą natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej, poprawą funkcjonowania fizycznego czy zmniejszeniem – częstotliwości kaszlu, ilości płwocin oraz duszności.

W zakresie oceny bezpieczeństwa nie raportowano żadnych nowych

i nieprzewidzianych zdarzeń/ działań niepożądanych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® wykazano, że w kontrolowanych badaniach klinicznych (porównanie TIOres względem placebo) często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były działania niepożądane związane z przeciwocholinergicznym działaniem leku takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej; jak podkreślono w ChPL do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwocholinergicznego działania produktu leczniczego Spiriva Respimat® należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu; warto mieć również na uwadze, że działanie przeciwocholinergiczne produktu leczniczego Spiriva Respimat® może nasilać się z wiekiem.

W oparciu o dane przedstawione w prezentacji PowerPoint zamieszczonej na stronie FDA zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą TIOres_{sup} a placebo w zakresie: zgonów z jakichkolwiek przyczyn, poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, śmiertelnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, udaru jako – zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz śmiertelnego zdarzenia niepożądanego.

Na przeszukiwanych stronach EMA oraz URPL nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie badań wtórnych omówionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Dong 2013, Kerner 2012, Kerner 2014, IQWiG 2012, Singh 2011) wykazano wzrost ryzyka zgonu u pacjentów z POChP stosujących TIOres względem chorych otrzymujących placebo. Do przytoczonych powyżej wniosków należy jednak podchodzić z ostrożnością z uwagi na podkreślane przez Autorów badań wtórnych ograniczenia poszczególnych opracowań (m.in. włączenie badań RCT: z różnymi dawkami TIOres analizowanymi łącznie, z różnymi okresami obserwacji, z populacjami o odmiennych charakterystykach demograficznych i klinicznych – zwłaszcza w aspekcie występowania chorób współistniejących). Dodatkowo, jak podkreślono w przeglądzie systematycznym Kerner 2014 na podstawie wyników badania porównującego TIOres względem TIO w populacji pacjentów z POChP nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy obiema grupami (mowa o badaniu o akronimie TIOSPIR stanowiącym podstawę niniejszej analizy).

Podsumowując, przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa wykazała, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat®) jest lekiem bezpiecznym oraz tolerowanym w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów dorosłych z POChP.

Wnioski

Podstawę leczenia pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stanowi farmakoterapia, którą należy indywidualnie dostosować do możliwości

terapeutycznych chorego, jak również stopnia zaawansowania jego choroby. Zasadniczą formę

terapii w POChP stanowią leki rozszerzające drogi oddechowe.

Jednym z leków rozszerzających oskrzela jest oceniana interwencja wnioskowana, tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, będąca długodziałającym, wybiórczym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę u dorosłych pacjentów z POChP.

Wprowadzenie, do leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, owych leków stało się dla chorych na POChP szansą na: skuteczne złagodzenie objawów choroby, zmniejszenie zapotrzebowania terapii ratunkowej (stosowania leków doraźnych), zwiększenie wydolności wysiłkowej czy poprawę jakości życia. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze poprawa kliniczna stanu chorego będzie związana z polepszeniem w zakresie wyników spirometrycznych (np. zwiększenie wartości FEV_1).

Bezpośrednie porównanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji podawanego w inhalatorze Respimat® w dawce 5 µg raz na dobę z aktywnym, refundowanym komparatorem (tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych podawanym w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg raz na dobę) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametru spirometrycznego jakim była wartość wskaźnika FEV_1 oceniana interwencja jest lekiem porównywalnie skutecznym co jej komparator. Ponadto, analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* wykazała, że obie oceniane interwencje ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) cechują się porównywalną skutecznością w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia (główny punkt końcowy badania), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń, czy czasu do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia. Jedyne różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano w zakresie:

- im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia – korzyść po stronie $TIO_{res5\mu g}$;

- większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia, kiedy analiza dotyczyła subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ale nieprzyjmujących długodziałających β_2 -mimetyków) – korzyść po stronie $TIO_{18\mu g}$.

Porównanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji ($TIO_{res5\mu g}$) z tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych ($TIO_{18\mu g}$) w długim okresie obserwacji/ leczenia (wynoszącym średnio 2,3 roku) wykazało również zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W ramach szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W grupie otrzymującej $TIO_{res5\mu g}$ wykazano m.in. istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: ciężkiego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Z kolei w grupie stosującej $TIO_{18\mu g}$ raportowano m.in. istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: ciężkiego zapalenia dróg moczowych, ciężkiego upadku, ciężkiego, łagodnego przerostu gruczołu krokowego, rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu.

Na podstawie przeprowadzonej analizy w oparciu o badania obserwacyjne (z kohortą lub bez grupy) można stwierdzić, że leczenie z zastosowaniem $TIO_{res5\mu g}$ wykazuje korzyści w docelowej populacji pacjentów z POChP. Zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji przez okres obserwacji leczenia mieszczący się w zakresie od 6 tygodni do co najmniej 1 roku wiąże się z: poprawą – natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz funkcjonowania fizycznego czy zmniejszeniem – częstotliwości kaszlu, ilości plwocin oraz duszności. Ponadto, po zastosowaniu $TIO_{res5\mu g}$ nie występują żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia/ działania niepożądane w stosunku do tych raportowanych już w badaniach eksperymentalnych (RCT).

Co istotne, dokonując wyboru terapii, należy kierować się indywidualną odpowiedzią kliniczną chorego na zastosowany lek, tolerancją, sposobem podawania leku, istnieniem chorób współistniejących, stosowaniem się przez chorego do zaleceń oraz kosztami terapii. Należy również pamiętać o możliwie



jak najwcześniejszym podejmowaniu terapii, co ma niewątpliwie pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby.

Podsumowując, wprowadzając do leczenia chorych na POChP leki rozszerzające oskrzela takie jak tiotropium, można lepiej kontrolować chorobę. Badania kliniczne (efektywności klinicznej i praktycznej) potwierdzają skuteczność TIOres w postaci produktu leczniczego Spiriva Respimat® również w długim okresie obserwacji (wynoszącym średnio 2,3 lata). Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych. Jak wykazano na podstawie badania RCT o akronimie *TIOSPIR* porównywane opcje terapeutyczne (TIOres_{5µg} vs TIO) wykazują zbliżoną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów POChP.

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [25]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [26];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (**P** – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (**I** – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (**C** – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (**O** – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (**S** – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie

bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*).

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 PRISMA [27].
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* [28].

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.

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, TIOres) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Porównanie efektywności klinicznej TIOres w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem wybranego refundowanego komparatora – tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

3.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia badań z niniejszej analizy, które zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) Populacja	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); chorzy poddani leczeniu podtrzymującemu, które ma rozszerzyć oskrzela w celu złagodzenia objawów POChP; dorośli pacjenci*. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w innym stanie klinicznym (np. z astmą); pacjenci pediatryczni i lub młodzież.
Komentarz: *Zgodnie z zapisem w ChPL Spiriva Respimat® stosowanie produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [16].		
(I) Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres, Spiriva Respimat®) podawane w zalecanej dawce 5 µg jako dwa rozpylenia przez inhalator Respimat, raz na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie TIOres w innej dawce niż zalecana (np. 2,5 lub 10 µg); leczenie skojarzone z zastosowaniem TIOres oraz innych leków rozszerzających oskrzela.
Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawki.		
(C) Komparator	<ul style="list-style-type: none"> tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO, Spiriva®) podawane w zalecanej dawce 18 µg za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler, raz na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie TIO w innej dawce niż zalecana; leczenie skojarzone z zastosowaniem TIO oraz innych leków rozszerzających oskrzela.
Komentarz: Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w APD. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie wielkości dawki leku.		
(O) Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <u>skuteczność kliniczna</u>: ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁), natężona pojemność życiowa (FVC); kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina), ocena stopnia 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: <ul style="list-style-type: none"> biodostępność leku; biochemię; farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę; ekonomikę; Okres obserwacji i leczenia:

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS, zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna); ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu: 6-MWD); ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość); jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>profil bezpieczeństwa</u>: zgony; zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia); parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG); rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia; • <u>okres obserwacji i leczenia</u>: ≥12 tygodni*, **. 	<p><12 tygodni.</p>
	<p>Komentarz: W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia w zakresie analizowanych punktów końcowych. *Warto zaznaczyć, że jeśli okres obserwacji w danym badaniu wynosił np. 12 tygodni, a okres aktywnego leczenia stanowił tylko 8 tygodni, takie badania kliniczne nie były włączane do analizy efektywności klinicznej, ponieważ nie spełniały założonego kryterium włączenia. **Ograniczenie dotyczące okresu obserwacji i leczenia nie dotyczy badań uwzględnionych w ramach oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.</p>	
<p>(S) Typy badań</p>	<p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); • pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacja (RCT); • w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; • w przypadku identyfikacji badań RCT, przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych analizujących skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wybranego komparatora lub samej interwencji (badania z jednym ramieniem). <p>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (jeśli dostępne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL, PSUR; • dane dodatkowe (badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i/lub badania wtórne, w których uwzględniono 	<p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności); • artykuły poglądowe; • badania typu <i>cross-over</i>, w których wyniki podano tylko po <i>cross-over</i>; • analizy <i>post-hoc</i>; • opisy przypadków, serie opisów przypadków.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	badania RCT porównujące TIOres z placebo.	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego; • badania nieopublikowane (dane ze stron rejestrów badań klinicznych); • publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; • publikacje opisane jedynie w formie abstraktów/doniesień konferencyjnych czy posterów; • język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski czy niemiecki.

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

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [25] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów badań wtórnych, w których oceniano zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji podawanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *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:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (ang. *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*);
 - 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*).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej serwisach internetowych przedstawiono w rozdziale 12.2.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w rozdziale 12.1., ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 25.05.2014 r. – 28.05.2014 r. oraz zaktualizowano w dniu 04.08.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

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

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

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

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

3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według 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 (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *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 (CENTRAL);
 - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, 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.), ale uwzględniono ograniczenia językowe.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 25.05.2014 r. – 28.05.2014 r. oraz zaktualizowano w dniu 04.08.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 12.1. i 12.2.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM [25]).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [27].

3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, TIOres; Spiriva Respimat®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego na stronie www.clinicaltrials.gov wpisano słowo kluczowe: (Spiriva Respimat). Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 12.8.

3.5. Ekstrakcja i 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 oraz wykluczenia z badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;

- o okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - o dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - o 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;
 - o dla zmiennych typu ang. „time to event”: hazard względny.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w rozdziale 12.10.

3.6. Ocena jakości

3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [26]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [29].

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

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

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

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [25].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [28] i zamieszczono w podsumowaniu.

3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

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

3.7. Analiza ilościowa

3.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [25].

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*®, wersja 2.6.8.

3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [26], 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, ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR/RB) 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 [26].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

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

3.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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, ang. 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, *ang. standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [26].

3.7.4. Wyniki w postaci zmiennych typu ang. „time to event”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (*ang. time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR, *ang. 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, *ang. 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. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH PRZEPROWADZONEGO W RAMACH ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych i serwisów internetowych w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano i uwzględniono następujące rodzaje publikacji wyszczególnione w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Publikacje włączone w ramach analizy efektywności klinicznej

Rodzaj publikacji	Populacja	Porównanie (rodzaj)	Referencje
Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA)		TIOres vs TIO	Mathioudakis 2014 [1] [1]
Randomizowane badania kliniczne (RCT)	Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} (bezpośrednie)	Badanie o akronimie TIOSPIR Wise 2013a [2], Wise 2013b [3], Wise 2013c [4], dane z rejestru badań klinicznych [5]
Badania obserwacyjne	Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} (bezpośrednie)	Verhamme 2013 [6]
		TIO _{18µg} => TIOres _{5µg}	Asakura 2013 [7]
		TIOres _{5µg}	Rau-Berger 2010 [8], dane z rejestrów badań klinicznych [9]-[12]; NCT01145053 [13]-[15]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)			ChPL [16]
Raport FDA			FDA [17]
Okresowy raport dot. bezpieczeństwa (PSUR)			PSUR [18]
Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA), w których uwzględniono badania RCT dotyczące porównania TIOres vs placebo	Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	TIOres vs placebo (bezpośrednie)	Kew 2014 [19], Dong 2013 [20], Kerner 2012 [21], Kerner 2014 [21A], IQWiG 2012 [22], Singh 2011 [23], Hodder 2011 [24],
Badania nieopublikowane (ze strony rejestru badań klinicznych)			
http://www.clinicaltrials.gov/	Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} (bezpośrednie)	Nie uwzględniono żadnych dodatkowych.

5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

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

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 25.05.2014 r. – 28.05.2014 r. oraz zaktualizowano w dniu 04.08.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wstępne wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 9 publikacji (*Mathioudakis 2014 [1], Kew 2014 [19], Dong 2013 [20], Kerner 2012 [21], Kerner 2014 [21A], IQWiG 2012 [22], Singh 2011 [23], Hodder 2011 [24], Ram 2011 [45]*), w których uwzględniono ocenę efektywności klinicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres, Spiriva Respimat®) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Autorzy niniejszego raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji odnalezionych badań wtórnych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. opracowania ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 3.3.

W przeglądzie systematycznym *Ram 2011 [45]* uwzględnione pierwotne badania kliniczne dotyczyły porównania efektywności klinicznej: TIOres względem TIO (*Caillaud 2007, Ichinose 2010, von Noord 2009*), fenoterolu z ipratropium w inhalatorze Respimat względem fenoterolu z ipratropium w inhalatorze HFA-MDA (*Brand 2008*), ipratropium w różnych inhalatorach (*Iacono 2009*), ipratropium względem fenoterolu (*Kilfeather 2004*) oraz ipratropium z salbutamolem w inhalatorze Respimat względem ipratropium z salbutamolem w inhalatorze CFC-

MDI (Zuwallack 2010). Z uwagi na fakt, iż w badaniach dotyczących porównania TIOres (interwencja wnioskowana) z TIO (wybrany komparator) ocenę przeprowadzono dla krótszego niż zakładanego (rozdział 3.3.) okresu leczenia i obserwacji (tj. <12 tygodni), jak również były to badania typu *cross-over*, próby te nie spełniały kryteriów włączenia w ramach niniejszej analizy. W związku z powyższym przeгляд systematyczny Ram 2011 ostatecznie nie został opisany w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej (publikacja wykluczona z analizy).

Z kolei w przypadku badań wtórnych Kew 2014 [19], Dong 2013 [20], Kerner 2012 [21], Kerner 2014 [21A], IQWiG 2012 [22], Singh 2011 [23], Hodder 2011 [24], uwzględnione w nich badania dotyczyły porównania TIOres względem placebo. W związku z powyższym, zgodnie z kryteriami włączenia w ramach niniejszej analizy (rozdział 3.3.) opracowania te zostały omówione w rozdziale z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa (rozdział 8.6.).

Jedynie przegląd systematyczny Mathioudakis 2014 [1] spełniał kryteria włączenia w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej (rozdział 3.3.) i został omówiony poniżej.

Mathioudakis 2014 [1]

Publikacja Mathioudakis 2014 stanowi przegląd systematyczny (bez metaanalizy; podtyp badania: IB), przeprowadzony w oparciu o przeszukiwanie elektronicznych baz danych (Medline, Scopus, Cochrane Library, clinicaltrials.gov) oraz list referencyjnych zidentyfikowanych pierwotnych i wtórnych badań (w celu identyfikacji dodatkowych publikacji), dokonany przez dwie niezależnie pracujące osoby. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: „*tiotropium OR long acting anti-muscarinis OR LAMA OR Spiriva OR tiova*”. Przedział czasu, w którym przeprowadzono wyszukiwanie obejmował publikacje opublikowane do stycznia 2014 roku.

Celem przeglądu systematycznego było zebranie pierwotnych badań klinicznych w tym również badań obserwacyjnych oraz metaanaliz, w których oceniano profil bezpieczeństwa tiotropium w dwóch postaciach – roztworu do inhalacji (TIOres) i proszku do inhalacji w kapsułkach twardej (TIO).

Populację pacjentów uwzględnionych w omawianym przeglądzie systematycznym Mathioudakis 2014 stanowili chorzy z POChP. Uwzględniono badania, w których porównywano tiotropium w postaci roztworu do inhalacji względem proszku do inhalacji w kapsułkach twardej lub obu postaci tiotropium względem placebo lub aktywnych komparatorów. Poszukiwanym typem badań były badania: randomizowane lub obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej, przeprowadzone na populacji co najmniej 50 chorych, z okresem leczenia wynoszącym co najmniej 4 tygodnie. W przeglądzie systematycznym Mathioudakis 2014 nie podano czy zastosowano jakieś ograniczenia związane z językiem uwzględnianych publikacji.

Punktami końcowymi analizowanymi w ramach publikacji Mathioudakis 2014 były zgony.

Wyniki wyszukiwania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania 77 randomizowanych badań klinicznych i badań obserwacyjnych spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego i zostało uwzględnionych. Badaniami dotyczącymi porównania TIOres względem TIO w analizowanej

populacji chorych były badania: *Hohlfeld 2013* (badanie RCT typu *cross-over*, dotyczące właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, okres leczenia/ obserwacji 4 tygodnie), *Ichinose 2009* (badanie RCT typu *cross-over*, okres leczenia/ obserwacji 4 tygodnie), *van Noord 2009* (badanie RCT typu *cross-over*, okres leczenia/ obserwacji 4 tygodnie) oraz *Wise 2013a* (badanie RCT, średni okres leczenia/ obserwacji 2,3 roku) oraz *Verhamme 2013* (badanie obserwacyjne, kohortowe, okres leczenia/ obserwacji co najmniej 1 rok). W ramach niniejszej analizy klinicznej tylko badania *Wise 2013a* oraz *Verhamme 2013* spełniały założone kryteria włączenia (rozdział 3.3.). W związku z powyższym, poniżej odniesiono się do wyników z obu badań, dla zalecanej dawki TIOres (5 µg). Badania *Wise 2013a* i *Verhamme 2013* zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej.

Wyniki

W badaniu o akronimie *TIOSPIR* w czasie średniego okresu obserwacji wynoszącego 2,3 roku ogółem raportowano 1 302 przypadki zgonów, których wystąpienie rozłożyło się równomiernie pomiędzy 3 analizowanymi grupami (TIOres_{2,5µg}, TIOres_{5µg}, TIO_{18µg}). Hazard względny wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wynosił (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) 0,96 (95% CI: 0,84; 1,09). Badacze zastosowali w badaniu o akronimie *TIOSPIR* rygorystyczne kryteria wykluczenia (brak: znaczących chorób innych niż POChP, nowotworów, umiarkowanej do poważnej choroby nerek oraz chorób serca, jakiegokolwiek niestabilnej choroby sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niestabilnej i zagrażającej życiu arytmii wymagającej zastosowania interwencji lub zmiany terapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy). Kryteria te mogą ograniczać możliwość generalizacji uzyskanych wyników. Na podstawie wyników badania o akronimie *TIOSPIR* wykazano porównywalną skuteczność kliniczną obu postaci tiotropium (TIOres_{5µg} i TIO_{18µg}) w zakresie: ryzyka wystąpienia pierwszego/ jakiegokolwiek zaostrzenia choroby, czasu do wystąpienia pierwszego jakiegokolwiek zaostrzenia choroby czy wartości wskaźnika FEV₁. Ponadto, autorzy badania nie zaobserwowali żadnych znaczących różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi grupami.

Równolegle do badania o akronimie *TIOSPIR* opublikowano duże (11 287 osób), obserwacyjne, kohortowe badanie kliniczne, w którym porównywano śmiertelność pacjentów stosujących TIOres i TIO w okresie obserwacji wynoszącym 10 413 pacjento-lat – badanie *Verhamme 2013*. Podstawę badania stanowią dane ze zintegrowanej bazy podstawowej opieki zdrowotnej w Holandii. W czasie badania odnotowano 496 zgonów, podkreślając istotny wzrost ryzyka zgonu w kohorcie otrzymującej TIOres (w dawce 2,5 i 5 µg) w porównaniu do osób otrzymujących TIO (HR=1,56, 95% CI: 1,03; 1,57). Jak zaobserwowali Autorzy badania wzrost ryzyka zgonu był najczęściej obserwowany u pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi.

Wnioski

Na podstawie wyników dużego badania klinicznego o akronimie *TIOSPIR* można wnioskować, że TIOres w dawce 5 µg jest równie bezpieczne co TIO w dawce 18 µg. Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach w zakresie generalizowania uzyskanych wyników na populację ogólną z uwagi na fakt rygorystycznych kryteriów wykluczenia z badania pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi. Z drugiej strony, jak podkreślają Autorzy przeglądu systematycznego

Mathioudakis 2014, wiele badań mających mniejsze znaczenie sugeruje wzrost śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej związanej z zastosowaniem TIOres względem TIO lub placebo. Jednakże obserwowane wyniki mogą być bardziej widoczne u pacjentów właśnie z niektórymi chorobami współistniejącymi takimi jak: wcześniejsza choroba sercowo-naczyniowa czy choroba nerek.

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TIOTROPIUM W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI (TIOres, SPIRIVA RESPIMAT®) WZGLĘDEM TIOTROPIUM W POSTACI PROSZKU DO INHALACJI W KAPSUŁKACH TWARDYCH (TIO, SPIRIVA®) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM ROZSZERZAJĄCYM OSKRZELA W CELU ZŁAGODZENIA OBJAWÓW U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC

W procesie wyszukiwania (przeprowadzonego do dnia 04.08.2014 r.) zidentyfikowano i uwzględniono w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej:

- jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie *TIOSPIR*, które oceniało efektywność kliniczną TIOres względem TIO u pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w długim okresie obserwacji wynoszącym (średnia) 2,3 roku (opisane w publikacjach – *Wise 2013a* [2], *Wise 2013b* [3], *Wise 2013c* [4] oraz dane z rejestru badań klinicznych [5]).

Szczegółowa charakterystyka uwzględnionego badania klinicznego wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania oraz charakterystyki interwencji zostały przedstawione w Załączniku do niniejszego opracowania (rozdział 12.4.). Poniżej przedstawiono jedynie skrótową charakterystykę uwzględnionego pierwotnego badania klinicznego.

Tabela 3.
Skrócona charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do porównawczej analizy efektywności klinicznej TIOres vs TIO (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Badanie	Publikacje	Ocena w skali Jadad	Interwencja	Okres obserwacji/ okres leczenia	Hipoteza badawcza
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i> – wieloośrodkowe (II A)	<i>Wise 2013a</i> [2] (publikacja pełnotekstowa), <i>Wise 2013b</i> [3] (suplement do publikacji pełnotekstowej), <i>Wise 2013c</i> [4] (publikacja pełnotekstowa – opis metodyki), dane z rejestru badań klinicznych [5]	5/5	TIOres w dawce 5 µg raz dziennie (2,5 µg w dwóch rozpyleniach)	Okres obserwacji: 2-3 lata; średnia 2,3 roku Okres aktywnego leczenia: 835 dni (mediana)	<i>Non-inferiority**</i>
	TIOres w dawce 2,5 µg raz dziennie (1,25 µg w dwóch rozpyleniach)*				
	TIO w dawce 18 µg				

*W ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analizowano również dawkę tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) wynoszącą 2,5 µg raz dziennie. W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono jednak wyników porównania TIOres_{2,5 µg} vs TIO z uwagi na fakt, iż zalecaną dawką (zgodną z ChPL Spiriva Respimat® [16]) jest dawka 5 µg.

**w przypadku oceny ryzyka wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP rozważaną hipotezą badawczą w ramach badania *TIOSPIR* (ale tylko dla porównania TIOres_{5µg} względem TIO_{18µg}) była hipoteza *superiority*

6.1. Skuteczność kliniczna TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}

W ramach oceny skuteczności klinicznej zastosowania TIOres_{5μg} względem TIO_{18μg} w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁);
- ocena zaostrzeń POChP – ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek zaostrzenia – pierwszego (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń; czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia.

W ramach niniejszej analizy niemożliwa była ocena następujących punktów końcowych: natężona pojemność życiowa – FVC (punkt z zakresu oceny funkcji płuc); ocena objawów choroby – duszność, kaszel oraz plwocina, ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS, zużycie leków ratunkowych – terapia doraźna (punkty z zakresu kontroli objawów choroby); 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku); jakość życia pacjentów oraz stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*), ponieważ w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie analizowano ich.

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [35].

Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy klinicznej punktów końcowych wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 12.4.5.

W ramach badania klinicznego o akronimie *TIOSPIR* w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych nie zachowano zasady ITT, czyli przedstawienia wyników dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W przypadku punktu końcowego jakim była natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁) przeprowadzono subanalizę uwzględniającą ogółem 1 370 pacjentów (z wszystkich uwzględnionych w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* grup, otrzymujących: TIOres_{2,5μg}, TIOres_{5μg}, oraz TIO_{18μg}). Z kolei w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących oceny zaostrzeń POChP, wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*).

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej zaczerpnięto z następujących publikacji: publikacja pełnotekstowa *Wise 2013a* [2] oraz suplement do publikacji pełnotekstowej *Wise 2013b* [3].

6.1.1. Ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁)

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.

Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N*	Średnia [L]	Różnica (95%) [ml]	Wartość p**	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	TIOres _{5µg}	B.d.	1,285	-10 (-38; 18)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}	B.d.	1,295			

*Ogółem przy ocenie wartości FEV₁ analizowano 1 370 pacjentów z grup otrzymujących: TIOres_{2,5µg}, TIOres_{5µg}, oraz TIO_{18µg}. **Oszacowano na podstawie przedziału ufności.

W oparciu o przedstawione powyżej dane można zaobserwować, że natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁) była porównywalna pomiędzy obiema grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}).

6.1.2. Ocena zaostrzeń POChP

W ramach badania o akronimie TIOSPIR analizowano:

- ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek (pierwszego) zaostrzenia (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji);
- ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostrzeń;
- ryzyko wystąpienia poważnych zaostrzeń;
- czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia.

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek (pierwszego) zaostrzenia [główny punkt końcowy badania]

Tabela 5.

Jakiegokolwiek (pierwsze) zaostrzenie; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]	Populacja ogólna					
	TIOres _{5µg}	5 705	2 733 (47,90)	0,98 (0,93; 1,03)	p=0,42^ p>0,05*	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	2 782 (48,90)				
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Pacjenci w wieku <60 lat					
	TIOres _{5µg}	3 179	B.d. (45,80)	0,98 (0,89; 1,09)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (46,10)			
	Pacjenci w wieku od 60 do <70 lat					
	TIOres _{5µg}	4 487	B.d. (48,70)	0,97 (0,89; 1,05)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (50,40)			
	Pacjenci w wieku ≥70 lat					
	TIOres _{5µg}	3 726	B.d. (48,70)	0,99 (0,90; 1,08)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (49,50)			
	Mężczyźni					
	TIOres _{5µg}	8 169	B.d. (44,80)	0,96 (0,90; 1,02)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (46,70)			
Kobiety						
TIOres _{5µg}	3 223	B.d. (56,10)	1,04 (0,95; 1,15)	p>0,05	średnia	
TIO _{18µg}		B.d. (54,40)				
Rasa kaukaska						
TIOres _{5µg}	9 280	B.d. (48,90)	0,98 (0,92; 1,04)	p>0,05	średnia	
TIO _{18µg}		B.d. (49,80)				
Rasa afro-amerykańska						
TIOres _{5µg}	179	B.d. (47,90)	0,93	p>0,05	średnia	

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE	
	TIO _{18μg}		B.d. (50,60)	(0,61; 1,41)			
			Rasa azjatycka				
	TIOres _{5μg}	1 618	B.d. (40,50)	0,98	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (42,20)	(0,84; 1,14)			
			Region – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia				
	TIOres _{5μg}	6 437	B.d. (45,90)	0,98	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (47,00)	(0,91; 1,05)			
			Region – Ameryka łacińska				
	TIOres _{5μg}	666	B.d. (56,00)	1,02	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (55,50)	(0,84; 1,26)			
			Region – Ameryka Północna				
	TIOres _{5μg}	2 721	B.d. (54,90)	0,96	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (56,00)	(0,87; 1,06)			
			Region – Azja				
	TIOres _{5μg}	1 568	B.d. (40,60)	0,99	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (41,90)	(0,84; 1,15)			
			BMI <18,5				
	TIOres _{5μg}	733	B.d. (54,00)	1,12	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (50,80)	(0,92; 1,37)			
			BMI ≥18,5 do <25				
	TIOres _{5μg}	4 398	B.d. (46,90)	0,96	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (49,10)	(0,88; 1,05)			
			BMI ≥25 do <30				
	TIOres _{5μg}	3 748	B.d. (47,30)	0,95	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (48,80)	(0,86; 1,04)			
			BMI ≥30				
	TIOres _{5μg}	2 513	B.d. (48,80)	1,02	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (48,20)	(0,91; 1,14)			
			byli palacze				
	TIOres _{5μg}	7 038	B.d. (49,00)	0,98	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (50,00)	(0,91; 1,04)			
			Osoby obecnie palące papierosy				
	TIOres _{5μg}	4 352	B.d. (46,20)	0,98	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (47,20)	(0,90; 1,07)			
			Pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca				
	TIOres _{5μg}	10 167	B.d. (47,90)	0,99	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (48,50)	(0,93; 1,04)			
			Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia rytmu serca				
	TIOres _{5μg}	1 221	B.d. (47,70)	0,92	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (52,60)	(0,79; 1,08)			
			Pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca				
	TIOres _{5μg}	8 426	B.d. (47,60)	0,99	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (47,80)	(0,93; 1,06)			
			Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia serca				
	TIOres _{5μg}	2 962	B.d. (48,80)	0,94	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (52,10)	(0,85; 1,04)			
			Pacjenci, którzy nie przyjmowali wziewnych kortykosteroidów – ICS				
	TIOres _{5μg}	4 640	B.d. (38,20)	0,94	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (40,80)	(0,85; 1,03)			
			Pacjenci, którzy przyjmowali wziewne kortykosteroidy – ICS				
	TIOres _{5μg}	6 732	B.d. (54,70)	1,01	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (54,50)	(0,94; 1,07)			
			Pacjenci, którzy nie przyjmowali długodziałających β ₂ -mimetyków – LABA				
	TIOres _{5μg}	4 338	B.d. (39,70)	1,04	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (39,20)	(0,94; 1,14)			
			Pacjenci, którzy przyjmowali długodziałające β ₂ -mimetyki – LABA				
	TIOres _{5μg}	7 034	B.d. (53,20)	0,96	p>0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (54,80)	(0,90; 1,02)			
			Pacjenci przyjmujący wziewne kortykosteroidy (ale nie LABA)				
	TIOres _{5μg}	827	B.d. (55,60)	1,30	p<0,05	średnia	
	TIO _{18μg}		B.d. (45,50)	(1,07; 1,58)			
			Pacjenci przyjmujący długodziałające β ₂ -mimetyki – LABA (ale nie ICS)				

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
	TIOres _{5µg}	1 129	B.d. (45,20)	0,86 (0,72; 1,02)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (50,10)			
Pacjenci przyjmujący wziewne kortykosteroidy (ICS) i długodziałające β ₂ -mimetyki (LABA)						
	TIOres _{5µg}	5 905	B.d. (54,60)	0,97 (0,91; 1,04)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (55,80)			
Pacjenci nieprzyjmujący wziewnych kortykosteroidów (ICS) ani długodziałających β ₂ -mimetyków (LABA)						
	TIOres _{5µg}	3 531	B.d. (36,10)	0,98 (0,88; 1,09)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (37,60)			
Pacjenci I-II stopniem zaawansowania POChP według GOLD						
	TIOres _{5µg}	5 504	B.d. (42,90)	1,01 (0,93; 1,09)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (43,30)			
Pacjenci III stopniem zaawansowania POChP według GOLD						
	TIOres _{5µg}	4 544	B.d. (51,30)	0,96 (0,89; 1,04)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (53,00)			
Pacjenci IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD						
	TIOres _{5µg}	1 192	B.d. (59,70)	0,97 (0,83; 1,12)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (59,10)			
Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1 zaostrzeń						
	TIOres _{5µg}	9 146	B.d. (44,50)	0,96 (0,90; 1,02)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (46,10)			
Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły 2 lub więcej zaostrzenia						
	TIOres _{5µg}	2 240	B.d. (61,40)	1,04 (0,93; 1,15)	p>0,05	średnia
	TIO _{18µg}		B.d. (60,90)			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności. ^Wartość podana w publikacji Wise 2013a [2].

Z uwagi na fakt, że w publikacji Wise 2013b [3] w przypadku przeprowadzonych subanaliz nie podano liczebności populacji w poszczególnych grupach, dokonanie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport było niemożliwe. W związku z powyższym, wyniki w zakresie parametrów HR dla poszczególnych subpopulacji zaczerpnięto z publikacji Wise 2013b [3].

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic, zarówno gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w większości poszczególnych subpopulacji (tj.: pacjenci w wieku – <60 lat, od 60 do <70 lat, ≥70 lat; mężczyźni, kobiety; pacjenci rasy – kaukaskiej, afro-amerykańskiej, azjatyckiej; pacjenci z regionów – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia, Ameryka Łacińska, Ameryka Północna, Azja; pacjenci z BMI – <18,5, od ≥18,5 do <25, od ≥25 do <30, ≥30; byli palacze, osoby obecnie palące papierosy; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca; pacjenci, którzy przyjmowali oraz pacjenci, którzy nie przyjmowali – ICS, LABA; pacjenci przyjmujący LABA, ale nie ICS; pacjenci przyjmujący oraz pacjenci nieprzyjmujący LABA i ICS; pacjenci z I-II, III, IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD; pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1, 2 lub więcej zaostrzeń).

Wyjątek stanowi analiza dotycząca subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ale nieprzyjmujących długodziałających β₂-mimetyków). Obliczony na podstawie wyników z badania o akronimie TIOSPIR hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia w subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ale nieprzyjmujących długodziałających β₂-mimetyków) wynosi 1,30 (95% CI: 1,07; 1,58)

i wskazuje na znamienność statystyczną ($p < 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej TIO_{18μg}. Pomimo wykazania istotności statystycznej uzyskanego wyniku nie możliwe jest dokonanie obliczeń w zakresie wartości parametru NNH (brak wystarczających danych do przeprowadzenia tych obliczeń).

Ryzyko wystąpienia umiarkowanych do poważnych zaostrzeń

Tabela 6.
Umiarkowane do poważnych zaostrzeń; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	Populacja ogólna					
	TIOres _{5μg}	5 705	2 694 (47,90)	0,98 (0,93; 1,04)	p=0,54 [^] p>0,05*	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	2 732 (48,00)			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności. [^]Wartość podana w publikacji Wise 2013a [2].

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ryzyka wystąpienia zaostrzenia o nasileniu od umiarkowanego do poważnego nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic w ramach analizowanego punktu końcowego.

Ryzyko wystąpienia poważnych zaostrzeń

Tabela 7.
Poważne zaostrzenia; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	Populacja ogólna					
	TIOres _{5μg}	5 705	826 (14,50)	1,02 (0,93; 1,13)	p=0,64 [^] p>0,05*	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	811 (14,30)			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności. [^]Wartość podana w publikacji Wise 2013a [2].

Analiza ryzyka wystąpienia zaostrzenia o poważnym nasileniu przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic w tym zakresie.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

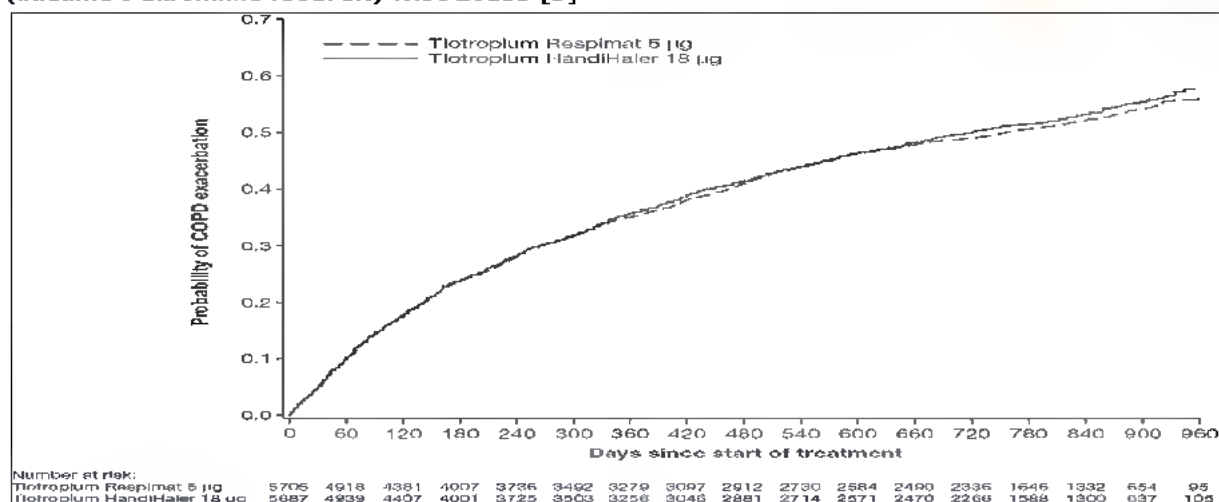
Tabela 8.
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	Mediana [dni]	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	Populacja ogólna					
	TIOres _{5μg}	5 705	756	B.d.	B.d.	niska
	TIO _{18μg}	5 687	716			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności. [^]Wartość podana w publikacji Wise 2013a [2].

Wykres 1.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR) Wise 2013b [3]

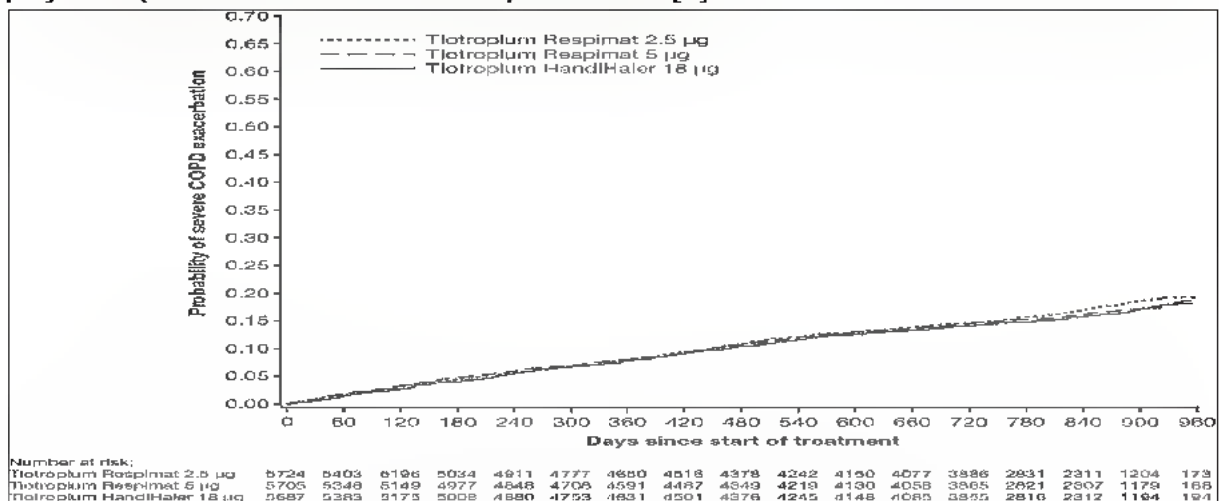


Na podstawie przedstawionych danych (Tabela 8. oraz Wykres 1.) można zaobserwować, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg}. Ze względu na brak wystarczających danych przeprowadzenie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport nie było możliwe.

Czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia

Wykres 2.

Czas do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR) Wise 2013b [3]



Na podstawie danych przedstawionych na Wykres 2. można zaobserwować, że prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} i TIO_{18µg} jest porównywalne w trakcie trwania leczenia. Ze względu na brak wystarczających danych przeprowadzenie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport nie było możliwe.

6.2. Profil bezpieczeństwa TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania TIOres_{5µg} względem TIO_{18µg} w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- zgonu (ogółem oraz ze względu na ich przyczyny; analiza w ramach populacji ogólnej, biorącej udział w badaniu oraz analiza subpopulacji);
- czas do wystąpienia zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia, np. MACE);
- rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia;
- czas do wystąpienia przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W ramach niniejszej analizy niemożliwa była ocena następujących punktów końcowych: zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem) oraz parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG), ponieważ w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie analizowano ich (lub nie wystąpiły – brak informacji o powyższych punktach końcowych w publikacjach opisujących badanie o akronimie *TIOSPIR*).

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [35].

Szczegółowe informacje dotyczące zdefiniowania wszystkich analizowanych w ramach niniejszej analizy klinicznej punktów końcowych wraz z podaniem sposobu wyrażenia wyników zostały przedstawione w rozdziale 12.4.5.

W ramach badania klinicznego o akronimie *TIOSPIR* w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, za wyjątkiem zgonów ocenę przeprowadzono dla populacji pacjentów leczonych (ang. *treated set*). W przypadku oceny ryzyka wystąpienia zgonu zachowano zasadę mITT, czyli wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji z wykluczeniem tych, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu nieprawidłowości danych (6 osób w grupie otrzymujące TIOres_{5µg} oraz 7 osób w grupie stosującej TIOres_{18µg}).

Warto również zaznaczyć, że wyniki przedstawione poniżej zaczerpnięto z następujących publikacji: publikacja pełnotekstowa *Wise 2013a* [2] oraz suplement do publikacji pełnotekstowej *Wise 2013b* [3].

6.2.1. Zgony

W ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analizowano:

- ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji);
- ryzyko wystąpienia zgonu ze względu na przyczynę (ogółem w badanej populacji);
- czas do wystąpienia zgonu (ogółem w badanej populacji).

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [główny punkt końcowy badania]

Tabela 9.

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; $TIO_{res_{5\mu g}}$ vs $TIO_{18\mu g}$; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA) Wise 2013a</i> [2]	Populacja ogólna – zgon w okresie przeprowadzania analizy (populacja mITT)					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	5 711	423 (7,40)	0,96 (0,84; 1,09)	p>0,05	wysokie
	$TIO_{18\mu g}$	5 694	439 (7,70)			
	Populacja ogólna – analiza zgodna z leczeniem (populacja mITT)					
$TIO_{res_{5\mu g}}$	5 711	326 (5,70)	0,91 (0,79; 1,06)	p>0,05	wysokie	
$TIO_{18\mu g}$	5 694	357 (6,30)				
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA) Wise 2013b</i> [3]	Pacjenci w wieku <60 lat					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	3 179	B.d. (4,30)	1,03 (0,74; 1,45)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (4,20)			
	Pacjenci w wieku od 60 do <70 lat					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	4 487	B.d. (6,20)	0,88 (0,70; 1,11)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (7,10)			
	Pacjenci w wieku ≥70 lat					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	3 726	B.d. (11,40)	0,99 (0,82; 1,20)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (11,50)			
	Mężczyźni					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	8 169	B.d. (7,70)	0,95 (0,81; 1,10)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (8,10)			
	Kobiety					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	3 223	B.d. (6,60)	0,98 (0,75; 1,28)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (6,70)			
	Rasa kaukaska					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	9 280	B.d. (7,40)	0,96 (0,83; 1,12)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (7,70)			
	Rasa afro-amerykańska					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	179	B.d. (7,40)	0,67 (0,25; 1,81)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (10,60)			
	Rasa azjatycka					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	1 618	B.d. (7,10)	0,91 (0,64; 1,30)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (7,80)			
	Region – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	6 437	B.d. (6,90)	1,00 (0,83; 1,20)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (6,90)			
	Region – Ameryka Łacińska					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	666	B.d. (9,80)	1,23 (0,74; 2,06)	p>0,05	średnia
	$TIO_{18\mu g}$		B.d. (8,00)			
	Region – Ameryka Północna					
	$TIO_{res_{5\mu g}}$	2 721	B.d. (8,10)	0,83 (0,65; 1,08)	p>0,05	średnia
$TIO_{18\mu g}$	B.d. (9,50)					
Region – Azja						
$TIO_{res_{5\mu g}}$	1 568	B.d. (7,20)	0,96 (0,67; 1,38)	p>0,05	średnia	
$TIO_{18\mu g}$		B.d. (7,60)				
BMI <18,5						
$TIO_{res_{5\mu g}}$	733	B.d. (17,10)	0,98	p>0,05	średnia	

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
	TIO _{18μg}		B.d. (17,60)	(0,69; 1,38)		
			BMI ≥18,5 do <25			
	TIOres _{5μg}	4 398	B.d. (7,90)	0,93	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (8,50)	(0,76; 1,15)		
			BMI ≥25 do <30			
	TIOres _{5μg}	3 748	B.d. (5,40)	0,88	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,10)	(0,67; 1,15)		
			BMI ≥30			
	TIOres _{5μg}	2 513	B.d. (6,80)	1,14	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (5,90)	(0,84; 1,56)		
			Byli palacze			
	TIOres _{5μg}	7 038	B.d. (7,80)	0,93	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (8,40)	(0,78; 1,09)		
			Osoby obecnie palące papierosy			
	TIOres _{5μg}	4 352	B.d. (6,80)	1,03	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,60)	(0,82; 1,56)		
			Pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca			
	TIOres _{5μg}	10 167	B.d. (7,00)	0,99	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (7,10)	(0,85; 1,14)		
			Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia rytmu serca			
	TIOres _{5μg}	1 221	B.d. (10,60)	0,81	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (12,90)	(0,58; 1,12)		
			Pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca			
	TIOres _{5μg}	8 426	B.d. (6,30)	0,97	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,40)	(0,82; 1,15)		
			Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia serca			
	TIOres _{5μg}	2 962	B.d. (10,60)	0,94	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (11,20)	(0,76; 1,17)		
			Pacjenci, którzy nie przyjmowali wziewnych kortykosteroidów – ICS			
	TIOres _{5μg}	4 640	B.d. (6,80)	0,98	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,90)	(0,79; 1,23)		
			Pacjenci, którzy przyjmowali wziewne kortykosteroidy – ICS			
	TIOres _{5μg}	6 732	B.d. (7,80)	0,95	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (8,20)	(0,80; 1,12)		
			Pacjenci, którzy nie przyjmowali długodziałających β ₂ -mimetyków – LABA			
	TIOres _{5μg}	4 338	B.d. (6,50)	0,94	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,90)	(0,74; 1,18)		
			Pacjenci, którzy przyjmowali długodziałające β ₂ -mimetyki – LABA			
	TIOres _{5μg}	7 034	B.d. (8,00)	0,98	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (8,20)	(0,83; 1,15)		
			Pacjenci przyjmujący wziewne kortykosteroidy (ale nie LABA)			
	TIOres _{5μg}	827	B.d. (7,20)	0,66	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (10,60)	(0,41; 1,05)		
			Pacjenci przyjmujący długodziałające β ₂ -mimetyki – LABA (ale nie ICS)			
	TIOres _{5μg}	1 129	B.d. (8,50)	0,86	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (9,70)	(0,59; 1,27)		
			Pacjenci przyjmujący wziewne kortykosteroidy (ICS) i długodziałające β ₂ -mimetyki (LABA)			
	TIOres _{5μg}	5 905	B.d. (7,90)	1,01	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (7,80)	(0,84; 1,21)		
			Pacjenci nieprzyjmujący wziewnych kortykosteroidów (ICS) ani długodziałających β ₂ -mimetyków (LABA)			
	TIOres _{5μg}	3 531	B.d. (6,30)	1,04	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (6,00)	(0,80; 1,36)		
			Pacjenci I-II stopniem zaawansowania POChP według GOLD			
	TIOres _{5μg}	5 504	B.d. (5,20)	0,87	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (5,90)	(0,69; 1,08)		
			Pacjenci III stopniem zaawansowania POChP według GOLD			
	TIOres _{5μg}	4 544	B.d. (8,10)	1,05	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (7,70)	(0,86; 1,30)		
			Pacjenci IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD			
	TIOres _{5μg}	1 192	B.d. (15,20)	0,97	p>0,05	średnia

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE
	TIO _{18μg}		B.d. (15,50)	(0,72; 1,29)		
Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1 zaostrzeń						
	TIOres _{5μg}	9 146	B.d. (6,90)	0,90 (0,77; 1,05)	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (7,60)			
Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły 2 lub więcej zaostrzenia						
	TIOres _{5μg}	2 240	B.d. (9,50)	1,16 (0,88; 1,53)	p>0,05	średnia
	TIO _{18μg}		B.d. (8,20)			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności.

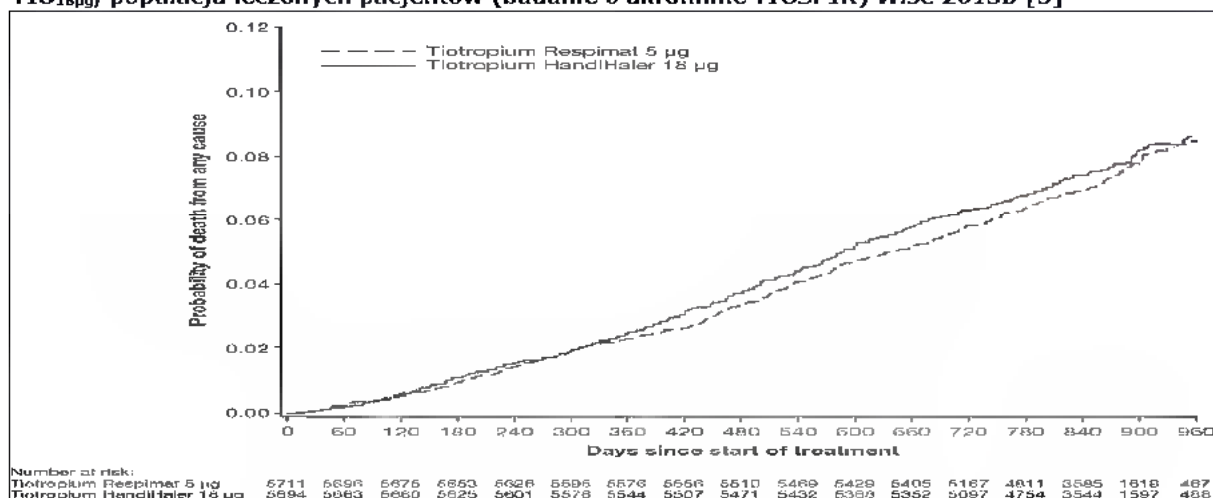
Z uwagi na fakt, że w publikacji *Wise 2013b* [3] w przypadku przeprowadzonych subanaliz nie podano liczebności populacji w poszczególnych grupach, dokonanie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport było niemożliwe. W związku z powyższym, wyniki w zakresie parametrów HR dla poszczególnych subpopulacji zaczerpnięto z publikacji *Wise 2013b* [3].

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic, zarówno gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w poszczególnych subpopulacjach (tj.: pacjenci w wieku – <60 lat, od 60 do <70 lat, ≥70 lat; mężczyźni, kobiety; pacjenci rasy – kaukaskiej, afro-amerykańskiej, azjatyckiej; pacjenci z regionów – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia, Ameryka Łacińska, Ameryka Północna, Azja; pacjenci z BMI – <18,5, od ≥18,5 do <25, od ≥25 do <30, ≥30; byli palacze, osoby obecnie palące papierosy; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca; pacjenci, którzy przyjmowali oraz pacjenci, którzy nie przyjmowali – ICS, LABA; pacjenci przyjmujący ICS, ale nie LABA; pacjenci przyjmujący LABA, ale nie ICS; pacjenci przyjmujący oraz pacjenci nieprzyjmujący LABA i ICS; pacjenci z I-II, III, IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD; pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1, 2 lub więcej zaostrzeń).

Czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Wykres 3.

Czas do wystąpienia zgonu (z uwzględnieniem oznak życiowych w czasie *follow-up*); TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie *TIOSPIR*) *Wise 2013b* [3]



Na podstawie przedstawionych danych (Wykres 3.) można zaobserwować, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg}. Ze względu na brak wystarczających danych przeprowadzenie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport nie było możliwe.

Ryzyko wystąpienia zgonu ze względu na przyczynę

Tabela 10.
Zgon z poszczególnych przyczyn; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja ITT (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR/OR [^] (95%)	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	Przyczyny sercowo-naczyniowe (ogółem)					
	TIOres _{5µg}	5 711	113 (2,00)	HR=1,11 (0,85; 1,45)	p>0,05 ^{^^}	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	101 (1,80)			
	Zawał serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	11 (0,20)	OR=3,66 (0,97; 20,45)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	3 (0,10)			
	Nagły zgon*					
	TIOres _{5µg}	5 711	67 (1,20)	OR=0,98 (0,69; 1,40)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	68 (1,20)			
	Udar					
	TIOres _{5µg}	5 711	14 (0,20)	OR=1,27 (0,53; 3,09)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	11 (0,20)			
	Inne przyczyny sercowo-naczyniowe** (ogółem)					
	TIOres _{5µg}	5 711	21 (0,40)	OR=1,10 (0,56; 2,17)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 694	19 (0,30)				
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Śmierć sercowa					
	TIOres _{5µg}	5 711	2 (0,04 [^])	OR=4,99 (0,19; ∞)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	0 (0,00)			
	Niewydolność serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	5 (0,10)	OR=1,66 (0,32; 10,71)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	3 (0,10)			
	Zastoinowa niewydolność serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	3 (0,10)	OR=0,75 (0,11; 4,42)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	4 (0,10)			
	Zwężenie zastawki aortalnej					
	TIOres _{5µg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,33 (0,00; 38,88)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])			
	Zatrzymanie akcji serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=1,00 (0,01; 78,28)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])			
	Ostra niewydolność serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=1,00 (0,01; 78,28)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])			
	Przewlekła niewydolność serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=1,00 (0,01; 78,28)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])			
	Choroba zastawki serca					
	TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=2,99 (0,03; ∞)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	0 (0,00)			
	Kardiomiopatia zastoinowa					
	TIOres _{5µg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,33 (0,00; 38,88)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])			
	Serce płucne					
TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=1,00 (0,01; 78,28)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])				
Choroba tętnic wieńcowych						
TIOres _{5µg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=1,00 (0,01; 78,28)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 694	1 (0,02 [^])				
Niewydolność wieńcowa						
TIOres _{5µg}	5 711	2 (0,04 [^])	OR=4,99	p>0,05	wysokie	

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR/OR [^] (95%)	Wartość p	GRADE
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	(0,19; ∞)		
	Kardiomiopatia niedokrwienna					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-
	Zawał niedokrwienny					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-
	Tętniak aorty					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,20 (0,00; 5,31)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	2 (0,04 [^])	-	-	-
	Pęknięcie tętniaka aorty					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,33 (0,00; 38,88)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	1 (0,02 [^])	-	-	-
	Rozwarstwienie aorty					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,33 (0,00; 38,88)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	1 (0,02 [^])	-	-	-
	Pęknięcie aorty					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-
	Zwężenie aorty					
	TIOres _{5μg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=2,99 (0,03; ∞)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-
	Miażdżyca					
	TIOres _{5μg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=2,99 (0,03; ∞)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-
	Niedokrwienie obwodowe					
	TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,33 (0,00; 38,88)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	1 (0,02 [^])	-	-	-
Zaburzenia naczyń obwodowych						
TIOres _{5μg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=2,99 (0,03; ∞)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18μg}	5 694	0 (0,00)	-	-	-	
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	Przyczyny oddechowe***					
	TIOres _{5μg}	5 711	148 (2,60)	OR=0,95 (0,75; 1,20)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	155 (2,70)	-	-	-
	Nowotwór					
	TIOres _{5μg}	5 711	100 (1,80)	OR=1,05 (0,78; 1,41)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	95 (1,70)	-	-	-
	Przyczyna nieokreślona lub nieznaną					
	TIOres _{5μg}	5 711	27 (0,50)	OR=0,73 (0,42; 1,23)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	37 (0,60)	-	-	-
	Inne przyczyny****					
TIOres _{5μg}	5 711	35 (0,60)	OR=0,68 (0,43; 1,07)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18μg}	5 694	51 (0,90)	-	-	-	
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
	TIOres _{5μg}	5 711	1 (0,02 [^])	OR=0,50 (0,01; 9,58)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	2 (0,04 [^])	-	-	-
	Zakażenia i zarażenia					
	TIOres _{5μg}	5 711	9 (0,20)	OR=1,00 (0,35; 2,84)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	9 (0,20)	-	-	-
	Zaburzenia psychiczne					
	TIOres _{5μg}	5 711	2 (0,04 [^])	OR=0,50 (0,05; 3,48)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	4 (0,10)	-	-	-
	Zaburzenia żołądka i jelit					
	TIOres _{5μg}	5 711	10 (0,20)	OR=0,62 (0,25; 1,46)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	16 (0,30)	-	-	-
	Zaburzenia układu nerwowego					
	TIOres _{5μg}	5 711	2 (0,04 [^])	OR=1,00 (0,07; 13,76)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 694	2 (0,04 [^])	-	-	-
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
TIOres _{5μg}	5 711	0 (0,00)	OR=0,20 (0,00; 5,31)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18μg}	5 694	2 (0,04 [^])	-	-	-	

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR/OR [^] (95%)	Wartość p	GRADE
Urazy, zatrucia oraz komplikacje						
	TIOres _{5µg}	5 711	11 (0,20)	OR=0,69 (0,29; 1,57)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 694	16 (0,30)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
	TIOres _{5µg}	5 711	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18µg}	5 694	0 (0,00)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
	TIOres _{5µg}	5 711	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18µg}	5 694	0 (0,00)			
Zgon wśród pacjentów z wcześniejszą arytmia serca (zgodnie ze statusem podczas okresu obserwacji)						
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	TIOres _{5µg}	614	65 (10,60)	HR=0,81 (0,58; 1,12)	p>0,05 ^{^^}	wysokie
	TIO _{18µg}	607	78 (12,90)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. ^{^^}Oszacowano na podstawie przedziału ufności. *Ta kategoria uwzględnia zarówno nagły zgon, jak również nagły zgon z powodów sercowych. **Inne przyczyny sercowo-naczyniowe: śmierć sercowa, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej, zatrzymanie akcji serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, choroba zastawki serca, kardiomiopatia zastoinowa, serce płucne, choroba tętnic wieńcowych, niewydolność wieńcowa, kardiomiopatia niedokrwienna, zawał niedokrwieny, tętniak aorty, pęknięcie tętniaka aorty, rozwarstwienie aorty, pęknięcie aorty, zwężenie aorty, miażdżyca, niedokrwienie obwodowe, zaburzenia naczyń obwodowych. ***Uwzględnia zgon związany z narządami układu oddechowego, jak również zgon z powodu zakażeń układu oddechowego (w tym zapalenia płuc). **** Inne przyczyny oddechowe: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy i zatrucia oraz komplikacje, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych.

W badaniu o akronimie TIOSPIR w obu analizowanych grupach (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) nie raportowano żadnego przypadku zgonu z powodu: kardiomiopatii niedokrwiennej, zawału niedokrwienego, pęknięcia aorty, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych.

Analiza ilorazu szans wystąpienia zgonu ze względu na poszczególne przyczyny (przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, zawał serca, nagły zgon, inne przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, śmierć sercowa, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej, zatrzymanie akcji serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, choroba zastawki serca, kardiomiopatia zastoinowa, serce płucne, choroba tętnic wieńcowych, niewydolność wieńcowa, tętniak aorty, pęknięcie tętniaka aorty, rozwarstwienie aorty, zwężenie aorty, miażdżyca, niedokrwienie obwodowe, zaburzenia naczyń obwodowych, przyczyny oddechowe, nowotwór, przyczyny nieokreślone lub nieznanne, inne przyczyny, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zgony wśród pacjentów z wcześniejszą arytmia serca) przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w tym zakresie.

6.2.2. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 11.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]	Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 846 (32,40)	1,00 (0,92; 1,08)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	1 842 (32,40)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej lub śródpiersia

Tabela 12.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej lub śródpiersia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]	Ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej lub śródpiersia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	957 (16,80)	0,99 (0,89; 1,09)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	964 (17,00)				
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Przewlekła obturacyjna choroba płuc					
	TIOres _{5µg}	5 705	868 (15,20)	1,02 (0,92; 1,13)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	851 (15,00)			
	Niewydolność oddechowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	40 (0,70)	1,14 (0,71; 1,85)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	35 (0,60)			
	Ostra niewydolność oddechowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	32 (0,60)	1,14 (0,66; 1,97)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	28 (0,50)			
	Zatorowość płucna					
	TIOres _{5µg}	5 705	28 (0,50)	1,16 (0,65; 2,10)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
	Duszność					
	TIOres _{5µg}	5 705	17 (0,30)	0,81 (0,40; 1,61)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	21 (0,40)			
	Odma płucna					
	TIOres _{5µg}	5 705	25 (0,40)	1,19 (0,64; 2,23)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	21 (0,40)			
	Krwioplucie					
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	0,61 (0,22; 1,60)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	13 (0,20)			
	Skurcz oskrzeli					
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,57 (0,12; 2,24)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)			
	Krwawienie z nosa					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,25 (0,01; 2,52)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,40)			
	Niedotlenienie					
TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,00 (0,33; 3,05)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	8 (0,10)				
Wysięk w opłucnej						
TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	0,80 (0,27; 2,25)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)				
Aspiracyjne zapalenie płuc						
TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,75 (0,11; 4,42)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Masa płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,40 (0,09; 1,38)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)			
Zaburzenia oddechowe						
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	1,00 (0,01; 78,26)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	1 (0,02 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 12.) ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), występujących w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej czy śródpiersia (tj.: ogółem, POChP, niewydolność oddechowa, ostra niewydolność oddechowa, zatorowość płucna, duszność, odma płucna, krwioplucie, skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa, niedotlenienie, wysięk w opłucnej, aspiracyjne zapalenie płuc, masa płuc, zaburzenia oddechowe).

Ciężkie zakażenia i zarażenia

Tabela 13.
Ciężkie zakażenia i zarażenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i> (IIA) Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]	Zakażenia i zarażenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	502 (8,80)	1,01 (0,89; 1,15)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	495 (8,70)				
Zapalenie płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	344 (6,00)	1,01 (0,86; 1,18)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	340 (6,00)			
Płatowe zapalenie płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	15 (0,30)	1,25 (0,54; 2,92)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	12 (0,20)			
Posocznica						
	TIOres _{5µg}	5 705	22 (0,40)	1,37 (0,69; 2,80)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	16 (0,30)			
Zapalenie oskrzeli						
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	0,82 (0,30; 2,17)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	11 (0,20)			
Zapalenie tkanki łącznej						
	TIOres _{5µg}	5 705	14 (0,20)	1,00 (0,44; 2,26)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	14 (0,20)			
Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc						
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i> (IIA) Wise 2013b [3]	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,00 (0,33; 3,05)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	8 (0,10)			
Zakażenie dróg moczowych						
	TIOres _{5µg}	5 705	22 (0,40)	3,67 (1,44; 11,06)	p<0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
Zapalenie wyrostka robaczkowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	0,85 (0,24; 2,97)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)			
Odoskrzelowe zapalenie płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,75 (0,11; 4,42)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
Zapalenie pęcherza moczowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,75 (0,11; 4,42)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
Zapalenie uchyłków						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	1,00 (0,27; 3,73)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
Zapalenie żołądka i jelit						

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
	TIOres _{5μg}	5 705	5 (0,10)	0,62 (0,16; 2,16)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	8 (0,10)			
Grypa						
	TIOres _{5μg}	5 705	6 (0,10)	2,99 (0,53; 30,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	2 (0,04 [^])			
Odmiedniczkowe zapalenie nerek						
	TIOres _{5μg}	5 705	6 (0,10)	2,99 (0,53; 30,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	2 (0,04 [^])			
Zakażenie układu oddechowego						
	TIOres _{5μg}	5 705	7 (0,10)	2,33 (0,53; 13,96)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)			
Wstrząs septyczny						
	TIOres _{5μg}	5 705	6 (0,10)	0,50 (0,15; 1,43)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	12 (0,20)			
Zakażenie górnych dróg oddechowy						
	TIOres _{5μg}	5 705	5 (0,10)	1,66 (0,32; 10,71)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)			
Urosepsis						
	TIOres _{5μg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,50 (0,05; 3,48)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zakażeń i zarażeń nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych punktów końcowych tj.: ciężkich zakażeń i zarażeń ogółem, zapalenia płuc, płatowego zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenia wyrostka robaczkowego, odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit, grypy, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu oddechowego, wstrząsu septycznego, zakażenia górnych dróg oddechowych czy urosepsis.

Jedynie obliczony na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* iloraz szans wystąpienia ciężkiego zapalenia dróg moczowych wynosi 3,67 (95% CI: 1,14; 11,06) i wskazuje na znamienność statystyczną (p< 0,05) pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej TIO_{18μg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkiego zapalenia dróg moczowych wynosi RR=3,66 (95% CI: 1,53; 8,76). Parametr NNH wynosi 357 (95% CI: 205; 943), co oznacza, że lecząc 357 pacjentów TIOres_{5μg} zamiast TIO_{18μg} w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ciężkiego zapalenia dróg moczowych. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ciężkie zaburzenia serca

Tabela 14.
Ciężkie zaburzenia serca; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]</i>	Zaburzenia serca ogółem					
	TIOres _{5μg}	5 705	273 (4,80)	1,01 (0,85; 1,20)	p>0,05	wysokie
TIO _{18μg}	5 687	270 (4,70)				
Badanie o	Zawał mięśnia sercowego					

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
akronimie TIOspir (IIA) Wise 2013b [3]	TIOres _{5µg}	5 705	45 (0,80)	1,15 (0,73; 1,82)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	39 (0,70)			
Migotanie przedsionków						
	TIOres _{5µg}	5 705	37 (0,60)	1,15 (0,70; 1,92)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	32 (0,60)			
Dusznicza bolesna						
	TIOres _{5µg}	5 705	28 (0,50)	1,27 (0,70; 2,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	22 (0,40)			
Niewydolność serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	23 (0,40)	0,96 (0,51; 1,77)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
Zastoinowa niewydolność serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	22 (0,40)	0,76 (0,41; 1,36)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	29 (0,50)			
Choroba tętnicy wieńcowej						
	TIOres _{5µg}	5 705	25 (0,40)	1,08 (0,59; 2,00)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	23 (0,40)			
Ostry zawał mięśnia sercowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	21 (0,40)	1,61 (0,77; 3,51)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	13 (0,20)			
Niestabilna dławica piersiowa						
	TIOres _{5µg}	5 705	19 (0,30)	1,90 (0,84; 4,57)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)			
Zatrzymanie akcji serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	0,78 (0,25; 2,34)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	9 (0,20)			
Niewydolność krążenia						
	TIOres _{5µg}	5 705	11 (0,20)	1,22 (0,46; 3,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	9 (0,20)			
Ostre zespoły wieńcowe						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,33 (0,06; 1,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	9 (0,20)			
Zaburzenia rytmu serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,14 (0,36; 3,69)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)			
Trzepotanie przedsionków						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	1,50 (0,35; 7,21)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
Ostra niewydolność serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,66 (0,14; 2,80)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
Zatrzymanie akcji sercowo-oddechowej						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	0,62 (0,16; 2,16)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	8 (0,10)			
Kardiomiopatia						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	1,33 (0,22; 9,08)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)			
Serce płucne						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,66 (0,14; 2,80)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
Przewlekłe serce płucne						
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,50 (0,05; 3,48)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
Zwężenie tętnicy wieńcowej						
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,66 (0,06; 5,80)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)			
Niedokrwienie mięśnia sercowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	0,63 (0,21; 1,79)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	11 (0,20)			
Częstoskurcz nadkomorowy						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,50 (0,08; 1,15)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (*TIOres_{5µg}* vs *TIO_{18µg}*) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 14.) ciężkich zaburzeń serca (tj.: ogółem, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, dusznica bolesna, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnicy wieńcowej, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zatrzymanie akcji serca, niewydolność krążenia, ostre zespoły wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków, ostra niewydolność serca, zatrzymanie akcji sercowo-oddechowej, kardiomiopatia, serce płucne, przewlekłe serce płucne, zwężenie tętnicy wieńcowej, niedokrwienie mięśnia sercowego, częstoskurcz nadkomorowy).

Nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów)

Tabela 15.
Nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone; *TIOres_{5µg}* vs *TIO_{18µg}*; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE	
Nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone ogółem							
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA)</i> Wise 2013b [3]	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	274 (4,80)	1,10	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	250 (4,40)	(0,92; 1,31)			
	Złośliwe nowotwory płuc						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	60 (1,10)	1,25	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	48 (0,80)	(0,84; 1,87)			
	Rak podstawnomiokomórkowy						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	26 (0,50)	1,73	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	15 (0,30)	(0,88; 3,52)			
	Rak prostaty						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	17 (0,30)	1,21	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	14 (0,20)	(0,56; 2,66)			
	Rak pęcherza moczowego						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	10 (0,20)	2,50	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,72; 10,90)			
	Rak jelita grubego						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	4 (0,10)	0,40	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	10 (0,20)	(0,09; 1,38)			
	Rak płaskonabłonkowy						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	12 (0,20)	0,63	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	19 (0,30)	(0,28; 1,37)			
	Złośliwy nowotwór pęcherza moczowego						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	1 (0,02 [^])	0,25	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,01; 2,52)			
	Rak piersi						
	<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	8 (0,10)	2,00	p>0,05	wysokie	
	<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,53; 9,06)			
Rak oskrzeli							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	7 (0,10)	1,75	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,44; 8,14)				
Rak żołądka							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	3 (0,10)	1,50	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,48; 5,11)				
Gruzołakorak płuc							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	9 (0,20)	0,78	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	6 (0,10)	(0,25; 2,34)				
Przerzutowy rak płuc							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	7 (0,10)	1,40	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	9 (0,20)	(0,38; 5,58)				
Złośliwy nowotwór płuc							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	7 (0,10)	0,75	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	5 (0,10)	(0,11; 4,42)				
Czerniak złośliwy							
<i>TIOres_{5µg}</i>	5 705	3 (0,10)	0,20	p>0,05	wysokie		
<i>TIO_{18µg}</i>	5 687	4 (0,10)	(0,00; 5,31)				
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego							

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE	
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	TIOres _{5µg}	5 705	0 (0,00)	0,20 (0,00; 5,31)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,02 [^])				
	Przerzuty do wątroby						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	1,00 (0,13; 7,45)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)				
	Niedrobnokomórkowy rak płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	1,00 (0,23; 4,33)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				
	Rak trzustki						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	0,85 (0,24; 2,97)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)				
	Drobnokomórkowy rak płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	1,25 (0,27; 6,28)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				
	Płaskonabłonkowy rak płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	1,00 (0,27; 3,73)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)				
	Rak przejściowokomórkowy						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	4,99 (0,56; 235,95)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	1 (0,02 [^])				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 15.) z zakresu nowotworów łagodnych, złośliwych oraz nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (tj. ogółem, złośliwe nowotwory płuc, rak podstawnokomórkowy, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak jelita grubego, rak płaskonabłonkowy, złośliwy nowotwór pęcherza moczowego, rak piersi, rak oskrzeli, rak żołądka, gruczolakorak płuc, złośliwy nowotwór płuc, czerniak złośliwy, przerzuty od OUN, przerzuty do wątroby, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, drobnokomórkowy rak płuc, płaskonabłonkowy rak płuc, rak przejściowokomórkowy) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

Tabela 16.
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	148 (2,60)	1,06 (0,83; 1,34)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	140 (2,50)			
	Krwawienie z przewodu pokarmowego					
	TIOres _{5µg}	5 705	12 (0,20)	1,50 (0,56; 4,22)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	8 (0,10)			
	Przepuklina pachwinowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	16 (0,30)	1,06 (0,49; 2,31)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	15 (0,30)			
	Ból brzucha					
	TIOres _{5µg}	5 705	13 (0,20)	3,25 (1,00; 13,67)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Zaparcia					
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,75 (0,11; 4,42)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Biegunka					
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,57 (0,12; 2,24)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)			
	Wrzód dwunastnicy					
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	1,00 (0,07; 13,76)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])				
Wrzód żołądka						
TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,25	p>0,05	wysokie	

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE		
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,01; 2,52)	p>0,05	wysokie		
	Nieżyt żołądka							
	TIOres _{5μg}	5 705	6 (0,10)	1,50				
	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,35; 7,21)				
	Choroba refleksowa przełyku							
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	1,00				
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,13; 7,45)				
	Niedrożność jelit (ang. <i>ileus</i>)							
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,37				
	TIO _{18μg}	5 687	8 (0,10)	(0,06; 1,56)				
	Zablokowanie jelit (ang. <i>intestinal obstruction</i>)							
	TIOres _{5μg}	5 705	6 (0,10)	0,85				
	TIO _{18μg}	5 687	7 (0,10)	(0,24; 2,97)				
	Nudności							
	TIOres _{5μg}	5 705	2 (0,10)	0,33				
	TIO _{18μg}	5 687	6 (0,10)	(0,03; 1,86)				
	Zapalenie trzustki							
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,75				
	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,11; 4,42)				
	Ostre zapalenie trzustki							
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,75				
	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,11; 4,42)				
	Niewielkie zablokowanie jelit							
	TIOres _{5μg}	5 705	7 (0,10)	1,75				
	TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,44; 8,14)				
	Krwotok górnego odcinka układu pokarmowego							
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	1,00				
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,13; 7,45)				
Wymioty								
TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	1,00					
TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,13; 7,45)					

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 16.) ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (tj.: ogółem, krwawienia z przewodu pokarmowego, przepuklina pachwinowa, zaparcia, biegunka, wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, nieżyt żołądka, choroba refleksowa przełyku, niedrożność jelit – ang. *ileus*, zablokowanie jelit – ang. *intestinal obstruction*, nudności, zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, niewielkie zablokowanie jelit, krwotok górnego odcinka układu pokarmowego, wymioty).

Ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie układu nerwowego

Tabela 17.
Ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie układu nerwowego; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE		
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie układu nerwowego ogółem							
	TIOres _{5μg}	5 705	138 (2,40)	1,14	p>0,05	wysokie		
	TIO _{18μg}	5 687	121 (2,10)	(0,88; 1,47)				
	Ból głowy							
	TIOres _{5μg}	5 705	38 (0,70)	1,08				
	TIO _{18μg}	5 687	35 (0,60)	(0,66; 1,77)				
	Omdlenie							
	TIOres _{5μg}	5 705	17 (0,30)	1,13				
	TIO _{18μg}	5 687	15 (0,30)	(0,53; 2,43)				
	Przemijający napad niedokrwienności							
TIOres _{5μg}	5 705	23 (0,40)	1,64					

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE		
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	TIO _{18μg}	5 687	14 (0,20)	(0,81; 3,45)	p>0,05	wysokie		
	Zwężenie tętnicy szyjnej							
	TIOres _{5μg}	5 705	8 (0,10)	1,14				
	TIO _{18μg}	5 687	7 (0,10)	(0,36; 3,69)				
	Krwotok mózgowy							
	TIOres _{5μg}	5 705	4 (0,10)	1,99				
	TIO _{18μg}	5 687	2 (0,02 [^])	(0,29; 22,05)				
	Drgawki							
	TIOres _{5μg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,40				
	TIO _{18μg}	5 687	5 (0,10)	(0,04; 2,44)				
	Nieukładowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)							
	TIOres _{5μg}	5 705	5 (0,10)	1,66				
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,32; 10,71)				
	Padaczka							
TIOres _{5μg}	5 705	4 (0,10)	1,33					
TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,22; 9,08)					
Udar niedokrwienny								
TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,43					
TIO _{18μg}	5 687	7 (0,10)	(0,07; 1,87)					

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 17.) z zakresu ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w obrębie układu nerwowego (tj.: ogółem, udar mózgu, omdlenie, przemijający napad niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej, krwotok mózgowy, drgawki, nieukładowe zawroty głowy – ang. *dizziness*, padaczka, udar niedokrwienny) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania

Tabela 18.
Ciężkie zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania ogółem					
	TIOres _{5μg}	5 705	99 (1,70)	0,89	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	111 (2,00)	(0,67; 1,18)		
	Zgon					
	TIOres _{5μg}	5 705	21 (0,40)	1,61	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	13 (0,40)	(0,77; 3,51)		
	Niesercowy ból w klatce piersiowej					
	TIOres _{5μg}	5 705	23 (0,40)	1,04	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	22 (0,40)	(0,55; 1,96)		
	Nagły zgon					
	TIOres _{5μg}	5 705	13 (0,20)	0,72	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	18 (0,30)	(0,32; 1,55)		
	Astenia					
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	1,00	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	3 (0,10)	(0,13; 7,45)		
	Ból w klatce piersiowej					
	TIOres _{5μg}	5 705	8 (0,10)	1,33	p>0,05	wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	6 (0,10)	(0,40; 4,65)		
	Przepuklina					
	TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,75	p>0,05	wysokie
TIO _{18μg}	5 687	4 (0,10)	(0,11; 4,42)			
Niewydolność wielonarządowa						
TIOres _{5μg}	5 705	3 (0,10)	0,43	p>0,05	wysokie	
TIO _{18μg}	5 687	7 (0,10)	(0,07; 1,87)			
Gorączka						

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE	
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,60 (0,09; 3,07)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				
	Nagły zgon sercowy						
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	1,50 (0,48; 5,11)	p>0,05	wysokie	

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w ilorazie szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 18.) ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (tj.: ogółem, zgon, niesercowy ból w klatce piersiowej, nagły zgon, astenia, ból w klatce piersiowej, przepuklina, niewydolność wielonarządowa, gorączka, nagły zgon sercowy).

Ciężkie urazy, zatrucia oraz komplikacje

Tabela 19.

Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]</i>	Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	93 (1,60)	0,96 (0,71; 1,29)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	97 (1,70)			
	Upadek					
	TIOres _{5µg}	5 705	19 (0,30)	4,74 (1,58; 19,20)	p<0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Złamanie biodra					
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	0,45 (0,12; 1,41)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	11 (0,20)			
	Złamanie szyjki kości udowej					
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,60 (0,09; 3,08)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)			
	Złamanie kości udowej					
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	1,25 (0,27; 6,28)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Złamanie żebra					
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	1,80 (0,54; 6,82)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)			
	Wypadek drogowy					
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,60 (0,09; 3,08)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)			
	Złamanie kompresyjne kręgosłupa					
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,50 (0,05; 3,48)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Złamanie kręgosłupa					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,50 (0,01; 9,58)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])			
	Krwiak podtwardówkowy					
TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,40 (0,04; 2,44)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				
Złamanie kończyny górnej						
TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	6,98 (0,41; ∞)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	0 (0,00)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ilorazu szans wystąpienia ciężkich urazów, zatruc oraz komplikacji nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia większości analizowanych punktów końcowych tj.: ciężkich urazów i zatruc oraz komplikacji ogółem, złamania biodra, złamania szyjki kości udowej, złamania kości udowej, złamania żebra, wypadku drogowego,

złamania kompresyjnego kręgosłupa, złamania kręgosłupa, krwiaka podtwardówkowego, złamania kończyny górnej.

Jedynie obliczony na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* iloraz szans wystąpienia ciężkiego upadku wynosi 4,74 (95% CI: 1,58; 19,20) i wskazuje na znamienność statystyczną ($p < 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej $TIO_{18\mu g}$. Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkiego upadku wynosi $RR=4,74$ (95% CI: 1,69; 13,28). Parametr NNH wynosi 381 (95% CI: 219; 929), co oznacza, że lecząc 381 pacjentów $TIO_{res5\mu g}$ zamiast $TIO_{18\mu g}$ w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ciężkiego urazu. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ciężkie zaburzenia naczyniowe

Tabela 20.

Ciężkie zaburzenia naczyniowe; $TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE	
Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem							
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i> (IIA) Wise 2013b [3]	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	92 (1,60)	1,01 (0,74; 1,37)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	91 (1,60)				
	Tętniak aorty						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	15 (0,30)	1,25 (0,54; 2,92)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	12 (0,20)				
	Nadciśnienie						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	8 (0,10)	0,66 (0,24; 1,77)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	12 (0,20)				
	Miażdżyca						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	6 (0,10)	1,50 (0,35; 7,21)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	4 (0,10)				
	Zakrzepica żył głębokich						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	11 (0,20)	1,83 (0,62; 6,03)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	6 (0,10)				
	Niedociśnienie						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	6 (0,10)	0,66 (0,19; 2,09)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	9 (0,20)				
	Chromanie przestankowe						
	$TIO_{res5\mu g}$	5 705	2 (0,04 [^])	0,66 (0,06; 5,80)	$p > 0,05$	wysokie	
	$TIO_{18\mu g}$	5 687	3 (0,10)				
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych							
$TIO_{res5\mu g}$	5 705	8 (0,10)	0,80 (0,27; 2,25)	$p > 0,05$	wysokie		
$TIO_{18\mu g}$	5 687	10 (0,20)					
Niedokrwienie obwodowe							
$TIO_{res5\mu g}$	5 705	5 (0,10)	1,66 (0,32; 10,71)	$p > 0,05$	wysokie		
$TIO_{18\mu g}$	5 687	3 (0,10)					

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami ($TIO_{res5\mu g}$ vs $TIO_{18\mu g}$) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 20.) ciężkich zaburzeń naczyniowych (tj.: ogółem, tętniak aorty, nadciśnienie, miażdżyca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, chromienie przestankowe, choroba okluzyjna tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe).

Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Tabela 21.
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	63 (1,10)	0,76 (0,54; 1,08)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	82 (1,40)			
	Zapalenie kości i stawów					
	TIOres _{5µg}	5 705	12 (0,20)	0,50 (0,23; 1,04)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
	Wysunięcie dysku międzykręgowego					
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	0,60 (0,18; 1,82)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)			
	Ból stawów					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,20 (0,004; 1,78)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)			
	Zapalenie stawu					
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	3,99 (0,80; 38,60)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])			
	Ból pleców					
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,50 (0,08; 2,33)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
	Stenoza kręgosłupa					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,50 (0,01; 9,58)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])				
Zapalenie kości kręgosłupa						
TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,66 (0,14; 2,80)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 21.) z zakresu ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (tj.: ogółem, zapalenia kości i stawów, wysunięcia dysku międzykręgowego, bólu stawów, zapalenia stawu, bólu pleców, sten ozy kręgosłupa, zapalenia kości kręgosłupa) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia nerek i układu moczowego

Tabela 22.
Ciężkie zaburzenia nerek i układu moczowego; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia nerek i układu moczowego ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	65 (1,10)	1,10 (0,76; 1,59)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	59 (1,10)			
	Ostra niewydolność nerek					
	TIOres _{5µg}	5 705	14 (0,20)	0,58 (0,28; 1,17)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
	Krwimocz					
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	2,24 (0,63; 9,98)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Kamica nerkowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	2,00 (0,53; 9,06)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Niewydolność nerek					
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,60 (0,46; 6,20)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				
Zatrzymanie moczu						

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	1,00 (0,35; 2,84)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	9 (0,20)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 22.) ciężkich zaburzeń nerek i układu moczowego (tj.: ogółem, ostrej niewydolności nerek, krwiomoczu, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zatrzymania moczu).

Konieczność przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych

Tabela 23.

Konieczność przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA)</i> Wise 2013b [3]	Konieczność przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	47 (0,80)	0,98 (0,64; 1,49)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	48 (0,80)			
	Cholecystektomia					
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	4,99 (0,56; 235,95)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	1 (0,02 [^])			
	Plastyka stawu kolanowego					
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	1,50 (0,35; 7,21)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 23.) z zakresu konieczności przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych (tj.: ogółem, cholecystektomii, plastyki stawu kolanowego) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Tabela 24.

Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie *TIOSPIR*)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie <i>TIOSPIR (IIA)</i> Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	28 (0,50)	1,07 (0,61; 1,91)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	26 (0,50)			
	Kamica żółciowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	12 (0,20)	2,99 (0,91; 12,75)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)			
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego					
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	1,16 (0,33; 4,19)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego					
TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,20 (0,02; 0,93)	p<0,5	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* w zakresie ilorazu szans wystąpienia ciężkiego, ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotne statystycznie różnice. Obliczony iloraz szans wynosi 0,20 (95% CI: 0,02; 0,93), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego, ostrego

zapalenia pęcherzyka żółciowego jest mniejsze w grupie otrzymującej TIOres_{5µg} w porównaniu do grupy otrzymującej TIO_{18µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkiego, ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego wynosi RR=0,20 (95% CI: 0,05; 0,81). Parametr NNT wynosi 711 (95% CI: 343; 3 845), co oznacza, że lecząc 711 pacjentów TIOres_{5µg} zamiast TIO_{18µg} w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ciężkiego, ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Z kolei przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie TIOSPIR analiza w zakresie ilorazu szans wystąpienia ciężkiego zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Tabela 25.
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	40 (0,70)	1,29 (0,78; 2,13)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	31 (0,50)			
	Odwodnienie					
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,60 (0,46; 6,20)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)			
Hiponatremia (niedobór sodu we krwi)						
TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,80 (0,16; 3,71)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 25.) z zakresu ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania (tj.: ogółem, odwodnienia, hiponatremii) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Tabela 26.
Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	16 (0,30)	0,55 (0,28; 1,05)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	29 (0,50)			
	Anemia					
TIOres _{5µg}	5 705	10 (0,20)	0,77 (0,30; 1,89)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	13 (0,20)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 26.) ciężkich zaburzeń krwi i układu limfatycznego (tj.: ogółem, anemii).

Ciężkie zaburzenia psychiczne

Tabela 27.
Ciężkie zaburzenia psychiczne; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia psychiczne ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	31 (0,50)	1,47 (0,82; 2,70)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	21 (0,40)			
	Niepokój					
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	2,49 (0,41; 26,19)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])			
Depresja						
TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	1,40 (0,38; 5,58)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 27.) z zakresu ciężkich zaburzeń psychicznych (tj.: ogółem, niepokoju, depresji) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie zaburzenia widzenia

Tabela 28.
Ciężkie zaburzenia widzenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia widzenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	21 (0,40)	1,10 (0,56; 2,17)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	19 (0,30)			
	Zaćma					
TIOres _{5µg}	5 705	10 (0,20)	0,71 (0,28; 1,72)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	14 (0,20)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 28.) ciężkich zaburzeń widzenia (tj.: ogółem, zaćmy).

Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Tabela 29.
Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	17 (0,30)	1,21 (0,56; 2,66)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	14 (0,20)			
	Łagodny przerost gruczołu krokowego					
TIOres _{5µg}	5 705	14 (0,20)	3,50 (1,10; 14,59)	p<0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR analiza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Z kolei analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR w zakresie ilorazu szans wystąpienia łagodnego przerostu gruczołu krokowego wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotne statystycznie różnice. Obliczony iloraz szans wynosi 3,50

(95% CI: 1,10; 14,59), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnego przerostu gruczołu krokowego jest większe w grupie otrzymującej TIOres_{5µg} w porównaniu do grupy otrzymującej TIO_{18µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia łagodnego przerostu gruczołu krokowego wynosi RR=3,49 (95% CI: 1,21; 10,07). Parametr NNH wynosi 572 (95% CI: 287; 3 046), co oznacza, że lecząc 572 pacjentów TIOres_{5µg} zamiast TIO_{18µg} w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ciężkie zaburzenia uszne i błędnikowe

Tabela 30.
Ciężkie zaburzenia uszne i błędnikowe; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Ciężkie zaburzenia uszne i błędnikowe ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	1,00 (0,07; 13,76)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])			
	Układowe zawroty głowy (ang. vertigo)					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,50 (0,01; 9,58)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 30.) ciężkich zaburzeń usznych i błędnikowych (tj.: ogółem, układowych zawrotów głowy – ang. vertigo).

6.2.3. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	374 (6,60)	1,00 (0,86; 1,16)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	374 (6,60)			
	Zakażenia i zarażenia					
	TIOres _{5µg}	5 705	21 (0,40)	0,87 (0,46; 1,64)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów)					
	TIOres _{5µg}	5 705	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18µg}	5 687	0 (0,00)			
	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego					
	TIOres _{5µg}	5 705	0 (0,00)	-	-	-
	TIO _{18µg}	5 687	0 (0,00)			
	Zaburzenia układu odpornościowego					
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	3,99 (0,40; 196;51)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	1 (0,02 [^])			
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,66 (0,06; 5,80)	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)			
	Zaburzenia psychiczne					
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	1,50 (0,48; 5,11)	p>0,05	Wysokie
TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)				

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Zaburzenia układu nerwowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	30 (0,50)	1,07	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	28 (0,50)	(0,62; 1,86)		
Zaburzenia widzenia						
	TIOres _{5µg}	5 705	14 (0,20)	0,63	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	22 (0,40)	(0,30; 1,30)		
Zaburzenia uszne i błędnikowe						
	TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	4,99	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	0 (0,00)	(0,19; ∞)		
Zaburzenia serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	23 (0,40)	1,00	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	23 (0,40)	(0,53; 1,86)		
Zaburzenia naczyniowe						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	1,99	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])	(0,29; 22,06)		
Zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu						
	TIOres _{5µg}	5 705	165 (2,90)	1,02	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	161 (2,80)	(0,82; 1,28)		
Zaburzenia żołądka i jelit						
	TIOres _{5µg}	5 705	123 (2,20)	0,95	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	129 (2,30)	(0,73; 1,23)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
	TIOres _{5µg}	5 705	12 (0,20)	0,57	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	21 (0,40)	(0,26; 1,21)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,57	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	7 (0,10)	(0,12; 2,24)		
Zaburzenia nerek i układu moczowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	17 (0,30)	0,85	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	20 (0,40)	(0,42; 1,70)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,00	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	8 (0,10)	(0,33; 3,05)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	TIOres _{5µg}	5 705	29 (0,50)	1,38	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	21 (0,40)	(0,76; 2,55)		
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych (ang. investigations)						
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,50	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])	(0,01; 9,58)		
Urazy, zatrucia i komplikacje						
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	1,00	p>0,05	Wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	1 (0,02 [^])	(0,01; 78,26)		

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

W badaniu o akronimie *TIOSPIR* w żadnej z analizowanych grup (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) nie raportowano wystąpienia takich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem jak: nowotwory łagodne i złośliwe i niekreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów), zaburzenia krwi i układu limfatycznego.

Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ilorazu szans wystąpienia wszystkich powyżej analizowanych punktów końcowych (Tabela 31.) z zakresu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (tj.: ogółem, zakażeń i zarażeń, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów, zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń układu odpornościowego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń widzenia, zaburzeń usznych i błędnikowych, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i w śródpiersiu, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu

rozrodczego i piersi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych – ang. *investigations*, urazów i zatruc i komplikacji) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic.

6.2.4. Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Do specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leczenia rozszerzającego oskrzela należą poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane (MACE, ang. *Major adverse cardiovascular events*). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane (MACE)

Tabela 32.
Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane; TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013a [2]	MACE ogółem#					
	TIOres _{5μg}	5 705	222 (3,90)	1,10 (0,91; 1,33)	0,33 p>0,05*	Wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	202 (3,60)			
	Udar					
	TIOres _{5μg}	5 705	52 (0,90)	0,91 (0,63; 1,33)	0,63 p>0,05*	Wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	57 (1,00)			
	Przejęciowy atak niedokrwienny					
	TIOres _{5μg}	5 705	30 (0,50)	1,50 (0,85; 2,65)	0,16 p>0,05*	Wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	20 (0,40)			
	Zawał mięśnia sercowego					
	TIOres _{5μg}	5 705	73 (1,30)	1,41 (0,98; 2,00)	0,06 p>0,05*	Wysokie
	TIO _{18μg}	5 687	52 (0,90)			

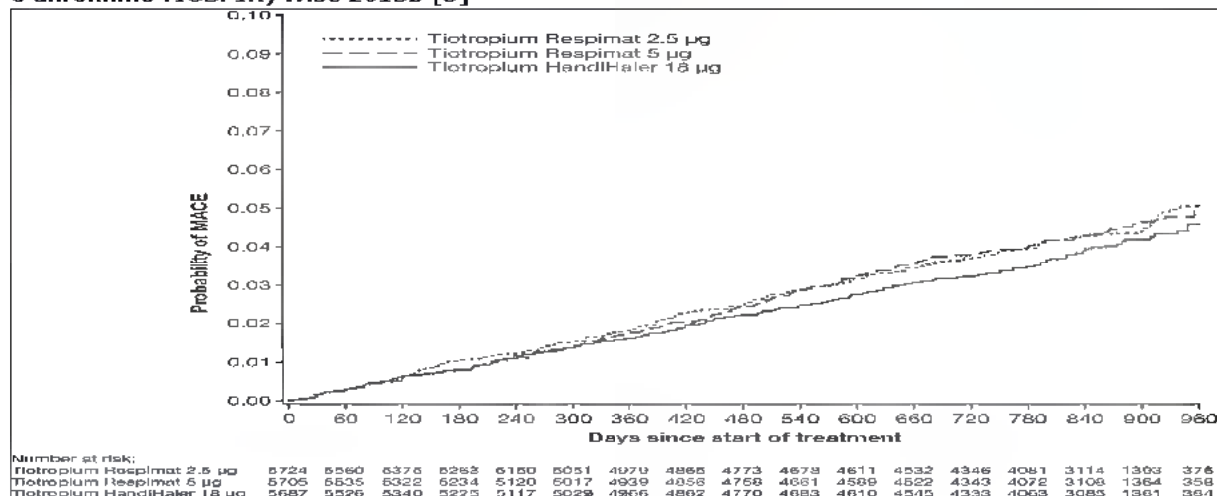
*Oszacowano na podstawie przedziału ufności. #Uwzględniają: udar, przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, nagły zgon, zgon sercowy, nagły zgon sercowy lub zdarzenie śmiertelne związane z sercem lub zaburzeniami naczyniowymi.

Analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie TIOSPIR nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5μg} vs TIO_{18μg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie hazardu względnego wystąpienia wszystkich ocenianych powyżej (Tabela 32.) poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (tj.: ogółem, udaru, przejściowego ataku niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego).

Czas do wystąpienia poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (MACE)

Wykres 4.

Czas do wystąpienia MACE; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR) Wise 2013b [3]



Na podstawie przedstawionych danych (Wykres 4.) można zaobserwować, że im dłuższy czas od początku leczenia tym nieco większe prawdopodobieństwo wystąpienia MACE u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg}. Ze względu na brak wystarczających danych przeprowadzenie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport nie było możliwe.

6.2.5. Rezygnacje z udziału w badaniu/ rezygnacje z przyjmowania leczenia oraz czas do wystąpienia rezygnacji z leczenia

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia

Tabela 33.

Rezygnacja z udziału w badaniu oraz rezygnacja z przyjmowania leczenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Rezygnacja z udziału w badaniu					
	TIOres _{5µg}	5 711	6 (0,10 [^])	0,85 (0,24; 2,97)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 684	7 (0,10 [^])			
	Rezygnacje z przyjmowania leczenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 306 (22,90)	1,01 (0,93; 1,11)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	1 287 (22,60)			
	Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
	TIOres _{5µg}	5 705	606 (10,62 [^])	0,95 (0,84; 1,07)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	635 (11,17 [^])			
	Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu odmowy kontynuacji leczenia					
	TIOres _{5µg}	5 705	335 (5,87 [^])	1,05 (0,89; 1,23)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	319 (5,61 [^])			
	Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu braku skuteczności					
	TIOres _{5µg}	5 705	60 (1,05 [^])	1,01 (0,69; 1,48)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	59 (1,04 [^])				
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu						
TIOres _{5µg}	5 705	66 (1,16 [^])	1,61 (1,07; 2,45)	p<0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	41 (0,72 [^])				

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu prawdopodobnej utraty z okresu obserwacji (ang. lost to follow-up)						
	TIOres _{5µg}	5 705	63 (1,10 [^])	1,14 (0,78; 1,68)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	55 (0,97 [^])			
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z innych powodów						
	TIOres _{5µg}	5 705	176 (3,09 [^])	0,99 (0,79; 1,22)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	178 (3,13 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *Z powodu stwierdzenia nieprawidłowości danych.

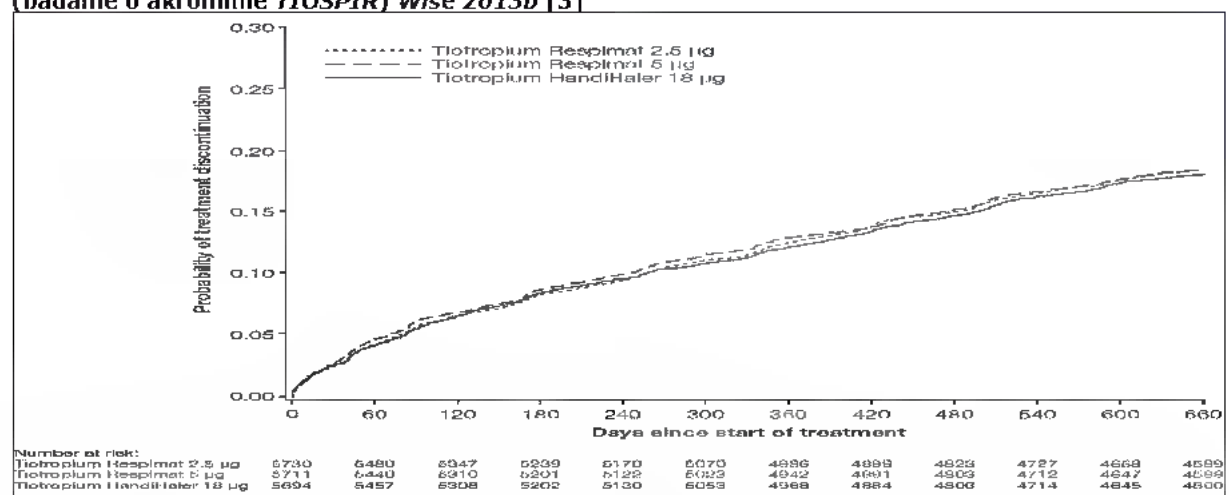
Przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* analiza ilorazu szans wystąpienia większości ocenianych powyżej punktów końcowych (Tabela 33.) z zakresu rezygnacji z udziału w badaniu oraz rezygnacji z przyjmowania leczenia (tj.: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu odmowy kontynuacji leczenia, z powodu braku skuteczności, z powodu prawdopodobnej utraty z okresu obserwacji, z innych powodów) nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic.

Z kolei analiza przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* w zakresie ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotne statystycznie różnice. Obliczony iloraz szans wynosi 1,61 (95% CI: 1,07; 2,45), co oznacza, że prawdopodobieństwo rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu jest większe w grupie otrzymującej TIOres_{5µg} w porównaniu do grupy otrzymującej TIO_{18µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu wynosi RR=1,60 (95% CI: 1,09; 2,36). Parametr NNH wynosi 230 (95% CI: 125; 1 203), co oznacza, że lecząc 230 pacjentów TIOres_{5µg} zamiast TIO_{18µg} w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Czas do wystąpienia przerwania leczenia

Wykres 5.

Czas do wystąpienia przerwania leczenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie *TIOSPIR*) Wise 2013b [3]



Na podstawie przedstawionych danych (Wykres 5.) można zaobserwować, że im dłuższy czas od początku leczenia tym nieznacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg}. Ze względu na brak wystarczających danych przeprowadzenie samodzielnych obliczeń przez Analityków opracowujących niniejszy raport nie było możliwe.

6.2.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013b [3]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	468 (8,20)	0,93 (0,81; 1,07)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	498 (8,80)			
	Zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	175 (3,10)	0,88 (0,71; 1,08)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	198 (3,50)			
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc					
	TIOres _{5µg}	5 705	98 (1,70)	0,95 (0,71; 1,27)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	103 (1,80)			
	Duszności					
	TIOres _{5µg}	5 705	26 (0,50)	1,08 (0,60; 1,97)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)			
	Kaszel					
	TIOres _{5µg}	5 705	15 (0,30)	0,79 (0,37; 1,64)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	19 (0,30)			
	Ostra niewydolność oddechowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	0,70 (0,23; 2,03)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)			
	Ból gardła					
	TIOres _{5µg}	5 705	0 (0,00)	0,08 (0,00; 0,85)	p<0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)			
	Zatorowość płucna					
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	1,00 (0,13; 7,45)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)			
	Niewydolność oddechowa					
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	0,33 (0,08; 1,10)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	12 (0,20)			
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów) ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	65 (1,10)	0,82 (0,58; 1,15)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	79 (1,40)			
	Złośliwy nowotwór płuc					
	TIOres _{5µg}	5 705	18 (0,30)	0,94 (0,47; 1,90)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	19 (0,30)				
Gruźlakorak płuc						
TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,50 (0,05; 3,48)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				
Przerzutowy rak płuc						
TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,50 (0,08; 2,33)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)				
Niedrobnokomórkowy rak płuc						
TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,33 (0,01; 4,14)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)				
Rak trzustki						
TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,60 (0,09; 3,08)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)				

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Zakażenia i zarażenia ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	53 (0,90)	1,04	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	51 (0,90)	(0,69; 1,56)		
Zapalenie płuc						
	TIOres _{5µg}	5 705	33 (0,60)	0,94	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	35 (0,60)	(0,57; 1,56)		
Osocznica						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	1,50	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)	(0,35; 7,21)		
Zaburzenia sercowe ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	40 (0,70)	1,00	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	40 (0,70)	(0,63; 1,59)		
Niewydolność serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	6 (0,10)	2,99	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])	(0,54; 30,33)		
Zawał mięśnia sercowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	2,33	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)	(0,53; 13,96)		
Kołatanie serca						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	1,00	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)	(0,19; 5,36)		
Tachykardia						
	TIOres _{5µg}	5 705	1 (0,02 [^])	0,50	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])	(0,01; 9,58)		
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	39 (0,70)	1,25	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	31 (0,50)	(0,76; 2,09)		
Suchość błony śluzowej jamy ustnej						
	TIOres _{5µg}	5 705	16 (0,30)	1,14	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	14 (0,20)	(0,52; 2,52)		
Nudności						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	2,49	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	2 (0,04 [^])	(0,41; 26,19)		
Zaburzenia układu nerwowego ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	35 (0,60)	1,46	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	24 (0,40)	(0,84; 2,56)		
Udar mózgu						
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	1,16	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)	(0,33; 4,19)		
Nieukładowe zawroty głowy (ang. dizziness)						
	TIOres _{5µg}	5 705	7 (0,10)	2,33	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	3 (0,10)	(0,53; 13,96)		
Ból głowy						
	TIOres _{5µg}	5 705	8 (0,10)	1,33	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)	(0,40; 4,65)		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	21 (0,40)	0,77	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	27 (0,50)	(0,42; 1,42)		
Dyskomfort w klatce piersiowej						
	TIOres _{5µg}	5 705	3 (0,10)	0,60	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)	(0,09; 3,08)		
Zaburzenia nerek i układu moczowego ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	9 (0,20)	0,75	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	12 (0,20)	(0,28; 1,93)		
Zatrzymanie moczu						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	1,00	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	5 (0,10)	(0,23; 4,33)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem						
	TIOres _{5µg}	5 705	5 (0,10)	1,25	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)	(0,27; 6,28)		
Łagodny przerost gruczołu krokowego						
	TIOres _{5µg}	5 705	4 (0,10)	1,00	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)	(0,19; 5,36)		

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* w zakresie ilorazu szans wystąpienia bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotne statystycznie różnice. Obliczony iloraz szans wynosi 0,08 (95% CI: 0,00; 0,85), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia jest mniejsze w grupie otrzymującej TIOres_{5µg} w porównaniu do grupy otrzymującej TIO_{18µg}. Obliczone ryzyko względne wystąpienia bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia wynosi RR=0,08 (95% CI: 0,00; 0,64). Parametr NNT wynosi 948 (95% CI: 435; 2 620), co oznacza, że lecząc 948 pacjentów TIOres_{5µg} zamiast TIO_{18µg} w ocenianym okresie obserwacji (średnio 2,3 roku) można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Z kolei analiza przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* nie wykazała pomiędzy analizowanymi grupami (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans wystąpienia większości ocenianych powyżej (Tabela 34.) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (tj.: ogółem, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i śródpiersiu, POChP, duszności, kaszlu, ostrej niewydolności oddechowej, zatorowości płucnej, niewydolności oddechowej, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (ogółem), złośliwy nowotwór płuc, gruczolakorak płuc, przerzutowy rak płuc, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, zakażenia i zarażenia ogółem, zapalenie płuc, posocznica, zaburzeń serca ogółem, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzeń układu nerwowego ogółem, udaru mózgu, nieukładowych zawrotów głowy – ang. *dizziness*, bólu głowy, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, dyskomfortu w klatce piersiowej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zatrzymania moczu, zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, łagodnego przerostu gruczołu krokowego).

7. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA TIOTROPIUM W POSTACI ROZTWORU DO INHALACJI NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH

Autorzy niniejszego opracowania postanowili rozszerzyć ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres) o wyniki badań obserwacyjnych.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych (przeprowadzonego do dn.: 04.08.2014 r.) zidentyfikowano i włączono w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej następujące badania obserwacyjne:

- **Verhamme 2013:** Verhamme KM, Afonso A, Romio S i wsp. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):606-15, [6].
- **Asakura 2013:** Asakura Y, Nishimura N, Maezawa K i wsp. Effect of switching tiotropium HandiHaler® to Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2013 Feb;26(1):41-5, [7].
- **Rau-Berger 2010** (opisane 5 publikacjach): Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Oct 10;5:367-73, [8]; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699699> (protokół) [9]; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00699699> (wyniki) [10]; http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_U09-2544.pdf [11]; http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_literature.pdf [12];
- **badanie o akronimie NCT01145053:**
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01145053> (protokół) [13];
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01145053> (wyniki) [14];
http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.463_U12-2679-01.pdf [15].

Szczegółowe charakterystyki uwzględnionych badań obserwacyjnych wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia z badań, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań oraz charakterystyki interwencji zostały przedstawione w Załączniku do niniejszego opracowania (rozdział 12.5.).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania TIOres w populacji pacjentów (dorosłych) w przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) na podstawie badań obserwacyjnych (efektywność praktyczna) analizowane będą następujące punkty końcowe:

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa tj. wartość FEV₁ (Asakura 2013, NCT01145053);
- kontrola objawów choroby – ocena nasilenia duszności w skali MRC (Asakura 2013); ocena objawów choroby (NCT01145053);
- jakość życia pacjentów (Asakura 2013, Rau-Berger 2010);
- zgony (Rau-Berger 2010);
- zdarzenia niepożądane (Asakura 2013, Rau-Berger 2010, NCT01145053);
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (Rau-Berger 2010);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (Rau-Berger 2010, NCT01145053);
- rezygnacje z badania (Asakura 2013, NCT01145053);
- rezygnacje z przyjmowania leczenia (Rau-Berger 2010, NCT01145053).

W ramach niniejszej analizy nie możliwa była ocena następujących punktów końcowych: natężona pojemność życiowa – FVC (punkt z zakresu oceny funkcji płuc); zużycie leków ratunkowych – terapia doraźna (punkty z zakresu kontroli objawów choroby); 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku), stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*), specyficznych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oraz parametrów laboratoryjnych, związanych z czynnością układu krążenia, ponieważ w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* nie analizowano ich.

Warto zaznaczyć, że w ramach niniejszego opracowania analizowano tylko te punkty końcowe, które zostały wybrane na etapie APD opracowanej przez Instytut Arcana [35]. Ponadto, w żadnym z uwzględnionych badań obserwacyjnych nie podano szczegółowych informacji dotyczących zdefiniowania analizowanych punktów końcowych (rozdział 12.5.).

W tabeli poniżej omówiono wyniki uwzględnionych badań obserwacyjnych.

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Tabela 35. Omówienie wyników badań obserwacyjnych – efektywność praktyczna (Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010, NCT01145053)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji/ okres leczenia	Interwencja	Wyniki																																																																								
	<p>Pacjenci zarejestrowani w bazie IPCI (w wieku ≥ 40 lat) z POChP.</p> <p>Kohorta początkowa (ang. <i>inception cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani na podstawie pierwszego przepisanie leku TIOres, N=2 827 TIO, N=9 226</p> <p>Kohorta stosujących (ang. <i>prevalent user cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani od momentu rozpoczęcia okresu obserwacji TIOres, N=5 181 TIO, N=19 341</p>	<p>Okres obserwacji/ okres leczenia: co najmniej 1 rok.</p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 μg * vs TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 μg</p>	<p>Zgony z jakiegokolwiek przyczyn</p> <p>Wynik W łącznym czasie ekspozycji na tiotropium wynoszącym 11 973 leczenio-lat.</p> <table border="1"> <tr> <td>TIOres#</td> <td>B.d.</td> <td>124 (25)</td> <td>Wskaźnik zgonów [na 1000 osobo-lat]</td> <td>60,7</td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td>372 (75)</td> <td></td> <td>37,6</td> </tr> </table> <p>Surowa analiza (ang. <i>crude analysis</i>)</p> <table border="1"> <tr> <td>TIOres_{5μg}</td> <td>B.d.</td> <td>97 (B.d)</td> <td>HR_{niekorygowany} (95% CI) =</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td>124 (B.d)</td> <td></td> <td>1,57 (1,28; 1,92)</td> </tr> </table> <p># podano łącznie dla obu dawek TIOres (2,5 i 5 μg).</p> <p>Zgony z poszczególnych przyczyn</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>N</td> <td>n (%)</td> <td>HR_{skorygowany} (95% CI)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Z powodu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgowego</td> </tr> <tr> <td>TIOres#</td> <td>B.d.</td> <td>158 (31,6)</td> <td>1,56 (1,08; 2,25)</td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Z powodu oddechowego</td> </tr> <tr> <td>TIOres#</td> <td>B.d.</td> <td>95 (19,1)</td> <td>1,34 (0,80; 2,22)</td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Z powodu nowotworowego</td> </tr> <tr> <td>TIOres#</td> <td>B.d.</td> <td>139 (27,6)</td> <td>1,06 (0,70; 1,59)</td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Z innych powodów lub z nieznanymi przyczyn</td> </tr> <tr> <td>TIOres#</td> <td>B.d.</td> <td>104 (20,9)</td> <td>1,26 (0,76; 2,07)</td> </tr> <tr> <td>TIO_{18μg}</td> <td>B.d.</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p># podano łącznie dla obu dawek TIOres (2,5 i 5 μg).</p>	TIOres#	B.d.	124 (25)	Wskaźnik zgonów [na 1000 osobo-lat]	60,7	TIO _{18μg}	B.d.	372 (75)		37,6	TIOres _{5μg}	B.d.	97 (B.d)	HR _{niekorygowany} (95% CI) =		TIO _{18μg}	B.d.	124 (B.d)		1,57 (1,28; 1,92)		N	n (%)	HR _{skorygowany} (95% CI)	Z powodu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgowego				TIOres#	B.d.	158 (31,6)	1,56 (1,08; 2,25)	TIO _{18μg}	B.d.			Z powodu oddechowego				TIOres#	B.d.	95 (19,1)	1,34 (0,80; 2,22)	TIO _{18μg}	B.d.			Z powodu nowotworowego				TIOres#	B.d.	139 (27,6)	1,06 (0,70; 1,59)	TIO _{18μg}	B.d.			Z innych powodów lub z nieznanymi przyczyn				TIOres#	B.d.	104 (20,9)	1,26 (0,76; 2,07)	TIO _{18μg}	B.d.		
TIOres#	B.d.	124 (25)	Wskaźnik zgonów [na 1000 osobo-lat]	60,7																																																																								
TIO _{18μg}	B.d.	372 (75)		37,6																																																																								
TIOres _{5μg}	B.d.	97 (B.d)	HR _{niekorygowany} (95% CI) =																																																																									
TIO _{18μg}	B.d.	124 (B.d)		1,57 (1,28; 1,92)																																																																								
	N	n (%)	HR _{skorygowany} (95% CI)																																																																									
Z powodu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgowego																																																																												
TIOres#	B.d.	158 (31,6)	1,56 (1,08; 2,25)																																																																									
TIO _{18μg}	B.d.																																																																											
Z powodu oddechowego																																																																												
TIOres#	B.d.	95 (19,1)	1,34 (0,80; 2,22)																																																																									
TIO _{18μg}	B.d.																																																																											
Z powodu nowotworowego																																																																												
TIOres#	B.d.	139 (27,6)	1,06 (0,70; 1,59)																																																																									
TIO _{18μg}	B.d.																																																																											
Z innych powodów lub z nieznanymi przyczyn																																																																												
TIOres#	B.d.	104 (20,9)	1,26 (0,76; 2,07)																																																																									
TIO _{18μg}	B.d.																																																																											

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy w populacji holenderskich pacjentów w wieku ≥ 40 wykazano niewielki wzrost ryzyka zgonów u osób stosujących TIOres w porównaniu do osób otrzymujących TIO. Wykazano również wyższe ryzyko zgonu w przypadku pacjentów otrzymujących TIOres, u których występowała choroba sercowo-naczyniowa lub naczyniowo-mózgową. Należy mieć jednak na uwadze, że: w badaniu Verhamme 2013 wyniki w zakresie ocenianych punktów końcowych podawano głównie dla osób przyjmujących TIOres w obu dawkach 2,5 oraz 5 μg , jak również grupa otrzymująca TIO była znacznie liczniejsza niż grupa stosująca TIOres, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto, jak podkreślają autorzy badania Verhamme 2013 nie jest pewne czy zaobserwowany wzrost ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących TIOres jest prawdziwy, czy jest on wynikiem szacunkowej obecności czynników wprowadzających w błąd (ang. *residual confounding*).

Verhamme 2013 [6]

Należona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁)		Średnia % różnica	
TIOres _{5µg}	TIOres _{18µg}	N	Mediana (zakres)
		29	1,60 (0,56; 2,66)
		29	1,41 (0,58; 2,50)
Ocena nasilenia duszności w skali MRC			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	1 (0; 3)
TIOres _{18µg}		29	1 (0; 3)
Jakość życia (oceniana w skali VAS-8)			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	67 (25; 95)
		29	67 (4; 93)
Uczucie dobrego samopoczucia			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	69 (28; 94)
		29	78 (12; 93)
Niepokoje			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	79 (50; 96)
		29	81 (43; 100)
Duszność			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	64 (13; 100)
		29	62 (22; 100)
Ból głowy			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	91 (38; 100)
		29	94 (22; 100)
Łaknienie			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	79 (32; 100)
		29	83 (31; 100)
Prace domowe lub prace zawodowa			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	72 (22; 100)
		29	76 (26; 100)
Aktywność społeczna			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	71 (4; 94)
		29	65 (9; 100)
Ogólna punktacja			
TIOres _{5µg}		Średnia % różnica	
		29	589 (347; 712)
		29	601 (348; 746)

TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg (wyniki przed zmianą leczenia) => a następnie zmiana leczenia na TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (wyniki po 12 tygodniach od zmiany leczenia).

Okres obserwacji:
12 tygodni
Okres leczenia: co najmniej 12 tygodni TIO, a następnie 12 tygodni TIOres.

Pacjenci dorośli (w wieku 74 lat) z POChP.

N=29

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Zdarzenia niepożądane		N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p [^]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane					
TIOres_{5µg}		29	13 (44,8)	0,76 (0,24; 2,40)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	15 (51,7)		
Suchość błony śluzowej jamy ustnej					
TIOres_{5µg}		29	6 (20,7)	0,32 (0,08; 1,16)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	13 (44,8)		
Dyskomfort w gardle					
TIOres_{5µg}		29	7 (24,1)	1,22 (0,30; 5,14)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	6 (20,7)		
Problemy z oddawaniem moczu					
TIOres_{5µg}		29	7 (24,1)	1,53 (0,35; 7,02)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	5 (17,2)		
Wysypka					
TIOres_{5µg}		29	2 (6,9)	1,00 (0,07; 14,73)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	2 (6,9)		
Kaszel					
TIOres_{5µg}		29	1 (3,4)	3,11 (0,03; ∞)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	0 (0)		
Dysfonia					
TIOres_{5µg}		29	1 (3,4)	3,11 (0,03; ∞)	p>0,05
TIO_{18µg}		29	0 (0)		

Rezygnacje z badania, n/N (%): ogółem 5/34 (14,7[^]); z powodu zdarzeń niepożądanych (kaszel po inhalacji, odczucie dyskomfortu) 2/34 (5,9[^]); z powodu niepowodzenia inhalacji 2/34 (5,9[^]); z powodu niezdolności do obserwacji 1/34 (2,9[^]).

Wnioski: W przeprowadzonym badaniu obserwacyjnym nie zaobserwowano żadnych poważnych problemów związanych ze zmianą leczenia z TIO w inhalatorze Handi-Haler na TIOres w inhalatorze Respimat. Oba preparaty tiotropium wykazały porównywalny efekt. Ponadto, w zakresie wszystkich analizowanych w badaniu Asakura 2013 zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianymi grupami (TIOres vs TIO) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pacjenci dorośli (w wieku 65,5 lat) z POChP.
N=1 280 (ang. treated set)
N=1 230 (ang. efficacy)

**Rau-Berger 2010 [8]
NCT00699699
[9]-[12]**

TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg).

Okres obserwacji:
6 tygodni.
Okres leczenia [dni],
średnia (SD): 47,6 (15,2).

**Ocena jakości życia – ocena funkcji fizycznych (na podstawie pytań z PF-10 w kwestionariuszu SF-36;
N=1 230: sukces terapeutyczny w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości wyjściowych [mediana (zakres)] 61,5 (58,8; 64,3); zmiana (punktowa) w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości**

<p>set)</p>		<p>wyjściowych [średnia (SD)] 13,4 (15,9). Zgony. n/N (%): 0/1 280 (0%).</p> <p>Zdarzenia niepożądane. n/N (%): ogółem 51 (4,0); zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i w śródpiersiu ogółem 17 (1,3), kaszel 10 (0,8), duszności 5 (0,4), podrażnienie gardła 2 (0,20); zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem 16 (1,30), suchota błony śluzowej jamy ustnej 11 (0,9), niestrawność 2 (0,2); zaburzenia układu nerwowego ogółem 11 (0,9), nieukładowe zawroty głowy 5 (0,4), ból głowy 5 (0,4); zakażenia i zarażenia ogółem 9 (0,7), zapalenie oskrzeli 2 (0,2), zakażenia 2 (0,2), infekcyjne zaostrzenie POChP 2 (0,2), zakażenie dróg moczowych 2 (0,2); zaburzenia serca ogółem 5 (0,4), tachykardia 3 (0,2); zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem 5 (0,4), dyskomfort w klatce piersiowej 3 (0,2); zaburzenia nerek i układu moczowego 3 (0,2), zatrzymanie moczu 2 (0,2); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem 2 (0,2); zaburzenia skórne i tkanki podskórnej ogółem 2 (0,2); zaburzenia naczyniowe 2 (0,2).</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs). n/N (%): ogółem 6/1 280 (0,5); zaburzenia serca ogółem 1 (0,1); zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem 1 (0,1); zakażenia i zarażenia ogółem 3 (0,2); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem 2 (0,2); zaburzenia układu nerwowego ogółem 1 (0,1); zaburzenia nerek i układu moczowego ogółem 1 (0,1); zaburzenia układu picelowego i piersi ogółem 1 (0,1); zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu ogółem 1 (0,1); zaburzenia naczyniowe ogółem 1 (0,1).</p> <p>Działania niepożądane związane z zastosowaniem leżeniem. n/N (%): 27/1 280 (2,1).</p> <p>Rezygnacje z przyjmowania leczenia. n/N (%): z powodu zdarzeń niepożądanych 36/1 280 (2,8); z innych powodów osobistych 21/1 280 (1,6).</p>	
<p>Wnioski: U pacjentów z POChP otrzymujących TIOres w codziennej praktyce klinicznej uzyskano poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego w ciągu 6 tygodni stosowania. Warto również zaznaczyć, że w ciągu 6 tygodni obserwacji nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Profil bezpieczeństwa TIOres w analizowanym badaniu obserwacyjnym był zgodny ze zbiorczym doświadczeniem z wcześniejszych prób klinicznych.</p>			
<p>NCT01145053 [13]-[15]</p>	<p>Pacjenci dorośli (w wieku 73,6 lat) z POChP. N=341</p>	<p>Okres obserwacji/okres leczenia: 52 tygodnie.</p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg).</p> <p>Nateżona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁), średnia (SD): N=105; wartość wyjściowa 1,39 (0,66), wartości w 52 tygodniu 1,46 (0,66), zmiana względem wartości wyjściowych 0,06 (0,28).</p>

	<p><u>Ocena objawów choroby, średnia (SD): N=309:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>czestotliwość kaszlu:</u> wartość wyjściowa 2,10 (0,69), wartość w 52 tygodniu 1,62 (0,59), zmiana względem wartości wyjściowych -0,47 (0,63); • <u>ilość płwoćin:</u> wartość wyjściowa 2,05 (0,74), wartość w 52 tygodniu 1,63 (0,61), zmiana względem wartości wyjściowych -0,42 (0,63); • <u>duszność:</u> wartość wyjściowa 3,28 (1,29), wartość w 52 tygodniu 2,69 (1,34), zmiana względem wartości wyjściowej -0,59 (0,82). <p><u>Zdarzenia niepożądane, n/N (%):</u> ogółem 53/341 (15,54[^]).</p> <p><u>Działania niepożądane związane z leczeniem, n/N (%):</u> 16/341 (4,69[^]).</p> <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), n/N (%):</u> ogółem 27/341 (7,92), zaburzenia sercowe ogółem 2/341 (0,59[^]), zaburzenia widzenia ogółem 2/341 (0,59[^]), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem 1/341 (0,29), zakażenia i zarażenia ogółem 9/341 (2,64[^]), urazy, zatrucia i komplikacje ogółem 2 (0,59), zaburzenia metaboliczne i odżywiania ogółem 2/341 (0,59), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem 6/341 (1,76[^]), zaburzenia układu nerwowego ogółem 1/341 (0,29), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu ogółem 16/341 (4,69[^]).</p> <p><u>Rezygnacje z badania, n/N (%):</u> ogółem 20/361 (5,54[^]); z powodu braku zebrania danych przez pacjenta 16/361 (4,43[^]).</p> <p><u>Rezygnacje z przyjmowania leczenia, n/N (%):</u> ogółem 93/341 (27,27[^]); z powodu działań niepożądanych 22/341 (6,45[^]); tzw. <i>lost to follow-up</i> 28/341 (8,21[^]); z powodu rezygnacji pacjenta 25/341 (7,33[^]); z nieznanymi przyczyn 18/341 (5,28[^]).</p>
	<p>Wnioski: W długoterminowym (52 tygodnie) leczeniu z zastosowaniem TIOres uzyskano poprawę natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej, zmniejszenie – częstotliwości kaszlu, ilości płwoćin oraz duszności. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie raportowano żadnych nowych zdarzeń/ działań niepożądanych.</p>

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. *W badaniu *Verharme 2013* analizowano 3 grupy pacjentów: grupa 1 – TIOres_{2,5ipr}, grupa 2 – TIOres_{5,ipr}, grupa 3 – TIOres_{10,ipr}; ponieważ zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecana dawka tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca TIOres_{2,5ipr} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono wyników dla TIOres w dawce 2,5 µg.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres) – produkt leczniczy Spiriva Respimat® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [25] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® (TIOres, tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) podawanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 04.08.2014 r.

8.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat®).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [25] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Spiriva Respimat®, raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*, <http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL, <http://www.urpl.gov.pl/>) oraz aktualnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest tiotropium w postaci roztworu do inhalacji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego raportu oprócz danych z: ChPL, raportów o działaniach niepożądanych oraz PSUR postanowili również uwzględnić badania wtórne ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa tiotropium w postaci roztworu do inhalacji i/lub badania wtórne, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne (RCT) porównujące tiotropium w postaci roztworu do inhalacji względem placebo w przedmiotowym wskazaniu. Mając na uwadze, że uwzględnione w ramach analizy głównej randomizowane badanie kliniczne o akronimie *TIOSPIR* obejmowało długi okres obserwacji wynoszący 2,3 roku, Analitycy IA stwierdzili, że włączenie w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa pierwotnych badań klinicznych (RCT) porównujących TIOres z placebo nie jest konieczne. Analitycy IA uznali za wystarczające uwzględnienie badań wtórnych (przeглядów systematycznych z lub bez metaanalizą, raportów HTA), w których zostały uwzględnione badania RCT porównujące TIOres względem placebo w analizowanej populacji chorych.

8.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Spiriva Respimat®

Większość wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® działań niepożądanych związana jest z przeciwcholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego.

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań niepożądanych przypisywanych tiotropium), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium (2 802 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 5 badań klinicznych kontrolowanych placebo z okresami leczenia wynoszącymi od 12 tygodni do 1 roku.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 36.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [16]

Klasyfikacja układów i narządów*	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie				X
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		X		
	Ból głowy		X		
	Bezsennosc				X
Zaburzenia oka	Jaskra			X	
	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe			X	
	Niewyraźne widzenie			X	
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków		X		
	Kołatanie serca		X		
	Częstoskurcz nadkomorowy		X		
	Tachykardia		X		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		X		
	Krwawienia z nosa		X		
	Zapalenie gardła		X		
	Dysfonia		X		
	Skurcz oskrzeli			X	
	Zapalenie krtani			X	
	Zapalenie zatok				X
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	X			
	Zaparcia		X		
	Kandydoza jamy ustnej i gardła		X		
	Dysfagia		X		
	Choroba reflowowa przełyku			X	
	Próchnica zębów			X	
	Zapalenie języka			X	
	Zapalenie jamy ustnej			X	
	Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit				X
Nudności				X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka		X		
	Świąd		X		
	Obrzęk naczynioruchowy			X	
	Pokrzywka			X	
	Zakażenie skóry/ owrzodzenie skóry			X	
	Sucha skóra			X	
	Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)				X
Reakcje anafilaktyczne				X	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów				X
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu		X		
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu		X		
	Zakażenia dróg moczowych			X	

*Według terminologii MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były działania niepożądane związane z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat®, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, która występowała u około 3,2% pacjentów.

W 5 badaniach klinicznych suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 3 spośród 2 802 (0,1%) pacjentów przyjmujących tiotropium.

Do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwcholinergicznego działania produktu leczniczego Spiriva Respimat® należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Działanie przeciwcholinergiczne produktu leczniczego Spiriva Respimat® może nasilać się z wiekiem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

Tabela 37.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [16]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
Stany zagrażające życiu	Bromku tiotropiowego jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako początkowego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli (tzn. w stanach zagrażających życiu).
Reakcje nadwrażliwości	Po zastosowaniu bromku tiotropiowego w roztworze do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości.
Pacjenci z: jaskrą, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem	Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, podczas stosowania bromku tiotropiowego, należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączenia, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.
Odruchowy skurcz oskrzeli	Leki stosowane wziewnie mogą powodować odruchowy skurcz oskrzeli.
Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca	Produkt leczniczy Spiriva Respimat® należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca.
Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek	Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
Kontakt z oczami	Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączenia, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczy obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.
Próchnica zębów	Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznymi, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.
Częstość stosowania	Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż jeden raz na dobę.
Mukowiscydoza	Produkt leczniczy Spiriva Respimat® nie jest zalecany do stosowania w mukowiscydozie. W przypadku stosowania u pacjentów chorych na mukowiscydozę, produkt leczniczy Spiriva Respimat® może nasilać objawy podmiotowe i przedmiotowe mukowiscydozy (np. ciężkie działania niepożądane, zaostrzenia płucne i zakażenia układu oddechowego).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej

interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

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

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

8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [25] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), w celu identyfikacji działań niepożądanych na dzień 04.08.2014 r.

Na stronach EMA i URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o działaniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Spiriva Respimat® (TIOres, tiotropium w postaci roztworu do inhalacji).

Na stronie FDA zidentyfikowano prezentację PowerPoint przygotowaną przez firmę Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. [17]. W prezentacji tej zostały omówione dwa produkty lecznicze Spiriva® (tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardej) oraz Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji). W ramach niniejszego rozdziału odniesiono się jedynie do danych z zakresu profilu bezpieczeństwa produktu Spiriva Respimat®, które omówiono w zamieszczonej na stronie FDA prezentacji.

W prezentacji tej podkreślono, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres, Spiriva Respimat®) w dawce 5 µg wykazało porównywalny do tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardej (TIO, Spiriva®) w dawce 18 µg profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny [17].

W omawianej prezentacji PowerPoint w zakresie m.in. wyników dotyczących bezpieczeństwa TIOres przedstawiono dane z 5 randomizowanych badań klinicznych porównujących TIOres względem placebo w populacji pacjentów z POChP (w tym 3 badania RCT trwające 1 rok). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki omówione w publikacji [17] (odniesiono się tylko do wyników, w których porównywano TIOres w dawce 5 µg z placebo).

Tabela 38.
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa omówione w prezentacji FDA [17]

Badanie	Grupa badana – TIOres _{5µg}		Grupa kontrolna – placebo		RD (95% CI), wartość p
	n	IR	n	IR	
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny (z uwzględnieniem oznak życiowych)					
205.372 (N=3 917)	52	2,94	38	2,13	0,81 (-0,23; 1,86), p>0,05 [^]
205.254 (N=983)	8	2,67	7	2,44	0,23 (-2,38; 2,81), p>0,05 [^]
205.255 (N=1,007)	6	1,98	2	0,66	1,31 (-0,52; 3,14), p>0,05 [^]
1205.14 (N=856)	2	0,89	5	2,32	-1,43 (-3,81; 0,96), p>0,05 [^]
Analiza zbiorcza (N=5 601)**	Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane (MACE)*				
	39	1,58	42	1,79	-0,21 (-0,94; 0,53), p>0,05 [^]
	Śmiertelne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane***				
	25	1,01	13	0,55	0,47 (-0,03; 0,97), p>0,05 [^]
	Udar jako zdarzenie niepożądane				
	12	0,48	16	0,68	-0,20 (-0,63; 0,24), p>0,05 [^]
	Udar jako ciężkie zdarzenie niepożądane				
9	0,36	12	0,51	-0,14 (-0,52; 0,24), p>0,05 [^]	
Udar jako śmiertelne zdarzenie niepożądane					
0	0	1	0,04	-0,04 (-0,12; 0,04), p>0,05 [^]	

[^]Oszacowano na podstawie przedziału ufności przez Analityków. N – ogólna populacja badania. n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie. IR – częstość występowania na 100 osobo-lat w czasie ryzyka. RD – różnica ryzyka. *MACE uwzględnia wystąpienie: zaburzenia serca (śmiertelne), zaburzenia naczyniowe (śmiertelne), zawał mięśnia sercowego (śmiertelny i nieśmiertelny), udar (śmiertelny i nieśmiertelny), nagły zgon, zgon sercowy, nagły zgon sercowy. **Brak informacji na podstawie których badań RCT. ***Nie uwzględnia wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru, które nie prowadzą do zgonu.

W oparciu o wyniki przedstawione w Tabela 37. można zaobserwować brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą TIOres_{5µg} a placebo w zakresie wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (tj.: zgony z jakichkolwiek przyczyn, poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane, śmiertelne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, udar jako – zdarzenie niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane oraz śmiertelne zdarzenie niepożądane).

W prezentacji zamieszczonej na stornie FDA wspomniano, że firma Boehringer Ingelheim planuje zainicjować duże, długoterminowe badanie oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) TIOres z TIO (mowa o badaniu o akronimie TIOSPIR, którego wyniki są już obecnie opublikowane i stanowią podstawę niniejszej analizy – rozdział 6.).

8.5. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) dla produktu leczniczego Spiriva Respimat®

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.6. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® względem placebo

Jak wspomniano w rozdziale 5., w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (do dn.: 04.08.2014 r.) zidentyfikowano 7 badań wtórnych (przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, raporty HTA), które wstępnie zakwalifikowano do omówienia w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa TIOres_{5µg} – *Kew 2014* [19], *Dong 2013* [20], *Kerner 2012* [21], *Kerner 2014* [21A], *IQWiG 2012* [22], *Singh 2011* [23], *Hodder 2011* [24].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich pierwotnych badań klinicznych (RCT) porównujących TIOres_{5µg} względem placebo w przedmiotowej populacji pacjentów, które zostały uwzględnione w poszczególnych badaniach wtórnych.

Tabela 39.

Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych badań wtórnych uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa TIOres

Przegląd systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych badaniach wtórnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (badania porównujące TIOres _{5µg} vs placebo)					
	Abrahams 2013 ^a	Bateman 2010a ^a	Bateman 2010b ^{a*}	Bateman 2010c ^a	Voshaar 2008a ^a	Voshaar 2008b ^a
Kew 2014 [19]	X	X	X			
Dong 2013 [20]		X	X	X		
Kerner 2012 [21]		X	X		X	X
Kerner 2014 [21A]		X	X		X	X
IQWiG 2012 [22]	X [^]	X	X	X		
Singh 2011 [23]	X [^]	X [^]	X	X [^]	X [^]	X [^]
Hodder 2011 [24]		X	X			

*W badaniach *Bateman 2010b*, *Bateman 2010c*, *Voshaar 2008* analizowano również dawkę TIOres wynoszącą 10 µg raz na dobę (dawka niezgodna z zalecaną w ChPL Spiriva Respimat®). [^]Uwzględniono dane z clinicaltrials.gov.

Ostatecznie w niniejszym rozdziale opisano 5 z 7 zidentyfikowanych opracowań wtórnych: *Dong 2013* [20], *Kerner 2012* [21], *Kerner 2014* [21A], *IQWiG 2012* [22], *Singh 2011* [23]. Powodem, dla którego nie uwzględniono przeglądu systematycznego *Kew 2014* była analiza ograniczona do punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza SGRQ; natężona objętość wydechu pierwszosekundowa – wartość FEV₁). Z kolei opracowanie *Hodder 2011* stanowiło retrospektywną analizę zbiorczą dwóch randomizowanych badań porównujących TIOres z placebo i nie spełniało kryteriów stawianych przeglądom systematycznym (brak podania kryteriów włączenia, wykluczenia do opracowania, brak danych w zakresie przeszukiwanych baz). W przypadku obu badań wtórnych ograniczono się jedynie do przedstawienia (Tabela 39.) uwzględnionych w nich badań klinicznych.

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych badań wtórnych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. badania wtórne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa określonymi w rozdziale 3.3. Warto również zaznaczyć, że w ramach niniejszego rozdziału w zakresie badań klinicznych, w których TIOres_{5µg} porównywano z placebo odniesiono się jedynie do wyników profilu bezpieczeństwa.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych badań wtórnych oceniających m.in. bezpieczeństwo TIOres (Spiriva Respimat®) względem placebo we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku badań wtórnych *Kerner 2012* [21] oraz *Kerner 2014* [21A] opis został przygotowany wspólnie ponieważ badanie *Kerner 2014* [21A] stanowi poprawioną wersję przeglądu *Kerner 2012* [21].

^a *Abrahams 2013*: Abrahams R, Moroni-Zentgraf P, Ramsdell J i wsp. Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared with tiotropium in patients with COPD. *Respir Med.* 2013 Jun;107(6):854-62; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528996>. *Bateman 2010a*: Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N i wsp. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1460-72. *Bateman 2010b*: Bateman E, Singh D, Smith D i wsp. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Aug 9;5:197-208. *Bateman 2010c*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00168831>, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168831>. *Voshaar 2008a*: Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R i wsp. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 102 (1) 32-41 (2008); http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.251_U04-3400.pdf *Voshaar 2008b*: Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R i wsp. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 102 (1) 32-41 (2008); http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.252_U04-3343.pdf.

Tabela 40.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych badań wtórnych włączonych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa porównujących TIOres z placebo w leczeniu pacjentów z POChP – leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby; (Dong 2013, Kerner 2012, Kerner 2014, IQWiG 2012, Singh 2011)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski														
<p>Cel: Przeprowadzenie porównania bezpośredniego, jak i porównania pośredniego za pomocą MTC (na podstawie badań RTC) wziewnych interwencji stosowanych u pacjentów z POChP.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do lipca 2011.</p> <p>Dong 2013 [20] Źródło finansowania: Taiwan Department of Health Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja: pacjenci z POChP (bez względu na stopień zaawansowania choroby).</p> <p>Interwencja: wziewne leki stosowane w leczeniu POChP (TIOres, TIO, LABA, LABA-ICS, ICS).</p> <p>Punkty końcowe: zgony ogółem, zgony sercowo-naczyniowe.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>), z aktywnym komparatorem lub placebo, próby kliniczne trwające co najmniej 6 miesięcy; przeszukiwane bazy: Medline, Cinahl, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, FDA; słowa kluczowe: ("chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR "chronic obstructive lung disease"[All Fields] OR "chronic obstructive airway disease"[All Fields] OR "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR "COPD"[All Fields]) AND ("long acting anticholinergic"[All Fields] OR "cholinergic antagonists"[MeSH Terms] OR "tiotropium"[All Fields]) OR ("long acting beta 2 agonist"[All Fields] OR "long acting beta agonist"[All Fields] OR "LABA"[All Fields] OR "adrenergic beta 2 receptor agonists"[MeSH Terms] OR "adrenergic beta agonists"[MeSH Terms] OR "bronchodilator agents"[MeSH Terms] OR "salmeterol"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields] OR "inhaled corticosteroid"[All Fields] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR 	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Dong 2014 dotyczyły m.in. porównania TIOres (oceniała interwencja) z placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP. W omawianym przeglądzie uwzględniono również badania kliniczne dotyczące: TIO vs placebo, TIO vs LABA, TIO vs LABA-ICS, LABA vs placebo, ICS vs placebo, LABA-ICS vs LABA, LABA-ICS vs placebo, LABA-ICS vs ICS.</p> <p>Poniżej została przedstawiona wyniki i wnioski odnoszące się do profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (TIOres) względem placebo (Bateman 2010a, Bateman 2010b, Bateman 2010c).</p> <p>Wnioski: W ramach przeglądu systematycznego Dong 2014 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza oraz MTC).</p>	<p>Wynik</p> <p>TIOres (5 i 10ug) vs placebo [Peto OR/OR (95% CI)]</p> <table border="1"> <tr> <td>Peto OR=1,49 (1,05; 2,11)^</td> <td>bezsposrednie</td> </tr> <tr> <td>OR=1,51 (1,06; 2,19)^</td> <td>MTC_{fixed effect}</td> </tr> <tr> <td>OR=1,54 (1,01; 2,43)^</td> <td>MTC_{random effect}</td> </tr> <tr> <td>OR=1,52 (1,06; 2,19)^</td> <td>MTC_{fixed effect}</td> </tr> <tr> <td>OR=1,55 (1,02; 2,47)^</td> <td>MTC_{random effect}</td> </tr> <tr> <td>OR=1,51 (1,06; 2,20)^</td> <td>MTC_{fixed effect}</td> </tr> <tr> <td>OR=1,55 (1,01; 2,52)^</td> <td>MTC_{random effect}</td> </tr> </table> <p>Peto OR=1,96 (1,07; 3,60)^ OR=2,07 (1,09; 4,16)^ OR=2,18 (0,91; 6,19)^^</p> <p>OR=2,07 (1,09; 4,14)^ OR=2,28 (0,71; 9,28)^^ OR=2,07 (1,09; 4,21)^ OR=2,19 (0,90; 6,29)^^</p> <p>^Wynik istotny statystycznie. ^^Wynik nieistotny statystycznie. Wnioski: Na podstawie przeprowadzonych analiz TIOres względem placebo, wykazano wyższe ryzyko wystąpienia zgonu ogółem i zgonu</p>	Peto OR=1,49 (1,05; 2,11)^	bezsposrednie	OR=1,51 (1,06; 2,19)^	MTC _{fixed effect}	OR=1,54 (1,01; 2,43)^	MTC _{random effect}	OR=1,52 (1,06; 2,19)^	MTC _{fixed effect}	OR=1,55 (1,02; 2,47)^	MTC _{random effect}	OR=1,51 (1,06; 2,20)^	MTC _{fixed effect}	OR=1,55 (1,01; 2,52)^	MTC _{random effect}
Peto OR=1,49 (1,05; 2,11)^	bezsposrednie																
OR=1,51 (1,06; 2,19)^	MTC _{fixed effect}																
OR=1,54 (1,01; 2,43)^	MTC _{random effect}																
OR=1,52 (1,06; 2,19)^	MTC _{fixed effect}																
OR=1,55 (1,02; 2,47)^	MTC _{random effect}																
OR=1,51 (1,06; 2,20)^	MTC _{fixed effect}																
OR=1,55 (1,01; 2,52)^	MTC _{random effect}																

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
<p>Kerner 2012 [21]. Kerner 2014 [21A] Źródło finansowania: The National Institute for Health Research (NIHR) Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej tiotropium (TIOres i TIO) względem placebo na podstawie badań RCT przeprowadzonych u pacjentów z POCHP, w oparciu o ważne klinicznie punkty końcowe. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do lutego 2012 [21], [21A].</p>	<p>"anti-inflammatory agents"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields] OR "fluticasone"[All Fields] OR "beclomethasone"[All Fields] OR "triamcinolone"[All Fields]); • kryteria wykluczenia: badania kliniczne, w których uwzględniano pacjentów z astmą, innym niż przedefiniowany komparator bądź były opublikowane jedynie jako protokoły lub abstrakty, a także w innym języku niż angielski; • język: angielski. Populacja: pacjenci z POCHP. Interwencja: TIOres, TIO, placebo. Punkty końcowe: jakość życia, zaostrzenia, zgony z jakiegokolwiek przyczyn, konieczność hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyn lub ze względu na wystąpienie zaostrzenia, wartość wskaźnika FEV₁, nieśmiertelne rezygnacje z udziału w badaniu. Metodyka: • typ badania: badania RCT, przeprowadzone z grupą równoległą w postaci placebo, próby kliniczne trwające co najmniej 12 tygodni; • przeszukiwane bazy: CAGR, CENTRAL, Medline, Embase, Cinahl, AMED, PsycINFO, clinicaltrials.gov, ręczne przeszukiwanie czasopism pulmonologicznych oraz abstraktów konferencyjnych; • słowa kluczowe: tiotropium OR Spiriva OR HandiHaler OR Respimat; • kryteria wykluczenia: badania kliniczne typu cross-over; • język: brak informacji.</p>	<p>sercowo-naczyniowego w grupie otrzymującej TIOres. Należy jednak mieć na uwadze, że w przeglądzie systematycznym Dong 2014 uwzględniono łączne wyniki dla grupy otrzymującej TIOres w dawce 5-10 µg. Ponadto, jak podkreślała Autorzy omawianego badania wtórnego, wiązał się on z pewnymi ograniczeniami m.in.: założono podobieństwo pod względem cech demograficznych pacjentów włączonych do poszczególnych prób klinicznych, jak również homogeniczność efektu każdej metody leczenia; część uwzględnionych badań klinicznych wykluczała włączenie pacjentów ze znaczącymi chorobami współistniejącymi, co może ograniczać generalizowanie wniosków; zgon sercowo-naczyniowy nie był zdefiniowany we wszystkich włączonych badaniach.</p> <p>W ramach przeglądów systematycznych Kerner 2012, Kerner 2014 uwzględniono porównanie TIOres (oceniana interwencja) z placebo, jak również TIO z placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POCHP. Poniżej zostaną przedstawione tylko wyniki i wnioski odnoszące się do profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (TIOres) względem placebo (Bateman 2010a, Bateman 2010b, Voshhaar 2008a, Voshhaar 2008b). Wnioski: W ramach przeglądów systematycznych Kerner 2012, Kerner 2014 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanalizę), jednak dotyczyła ona uwzględnienia wszystkich włączonych badań bez względu na formułę tiotropium. W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki pojedynczych badań RCT dotyczących TIOres i placebo (chyba, że dostępne były wyniki metaanalizy dla takiego porównania).</p>												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 674 959 958">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="576 353 959 674">Wynik TIOres (I, 2010a) vs placebo [Peto OR/ OR (95% CI)]</th> <th data-bbox="576 188 959 353">Rodzaj porównania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="959 674 1054 958">Zgony ogółem</td> <td data-bbox="959 353 1054 674">Peto OR=1,47 (1,04; 2,08)^</td> <td data-bbox="959 188 1054 353">Metaanaliza fixed effect</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1054 674 1246 958">≥ 1 SAEs (nieśmiertelne)</td> <td data-bbox="1054 353 1246 674">Bateman 2010a OR=1,03 (0,87; 1,21)^ Bateman 2010b OR=1,04 (0,81; 1,34)^ Voshhaar 2008 OR=1,21 (0,42; 3,50)^</td> <td data-bbox="1054 188 1246 353">Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1246 674 1372 958">Rezygnacje z udziału w badaniu</td> <td data-bbox="1246 353 1372 674">Bateman 2010a OR=0,83 (0,71; 0,98)^ Bateman 2010b OR=0,51 (0,41; 0,63)^ Voshhaar 2008</td> <td data-bbox="1246 188 1372 353">Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wynik TIOres (I, 2010a) vs placebo [Peto OR/ OR (95% CI)]	Rodzaj porównania	Zgony ogółem	Peto OR=1,47 (1,04; 2,08)^	Metaanaliza fixed effect	≥ 1 SAEs (nieśmiertelne)	Bateman 2010a OR=1,03 (0,87; 1,21)^ Bateman 2010b OR=1,04 (0,81; 1,34)^ Voshhaar 2008 OR=1,21 (0,42; 3,50)^	Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)	Rezygnacje z udziału w badaniu	Bateman 2010a OR=0,83 (0,71; 0,98)^ Bateman 2010b OR=0,51 (0,41; 0,63)^ Voshhaar 2008	Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)
Punkt końcowy	Wynik TIOres (I, 2010a) vs placebo [Peto OR/ OR (95% CI)]	Rodzaj porównania													
Zgony ogółem	Peto OR=1,47 (1,04; 2,08)^	Metaanaliza fixed effect													
≥ 1 SAEs (nieśmiertelne)	Bateman 2010a OR=1,03 (0,87; 1,21)^ Bateman 2010b OR=1,04 (0,81; 1,34)^ Voshhaar 2008 OR=1,21 (0,42; 3,50)^	Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)													
Rezygnacje z udziału w badaniu	Bateman 2010a OR=0,83 (0,71; 0,98)^ Bateman 2010b OR=0,51 (0,41; 0,63)^ Voshhaar 2008	Bezpśrednie (Mentel-Haenszel, fixed effect)													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski								
<p>IQWiG 2012 [22] Źródło: finansowania: Brak danych Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej tiotropium. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 26 października 2011.</p>	<p>Populacja: pacjenci z POChP. Interwencja: TIOres, TIO, placebo oraz inne leki rozszerzające oskrzela (formoterol lub TIO+formoterol lub idakaterol lub salmeterol lub ipratropium lub salmeterol+flutikazon). Punkty końcowe: skuteczność kliniczna (m.in.: jakość życia, zaostrożenia), profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia sercowo-naczyniowe, AEs, SAEs, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych). Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT, przeprowadzone z grupą równoległą; • przeszukiwane bazy: Medline, Embase, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych oraz dokumenty rejestracyjne; • słowa kluczowe: brak informacji; • kryteria wykluczenia: brak informacji; • język: brak informacji. 	<p>OR=0,75 (0,43; 1,33)^{^^}</p> <p>[^]Wynik istotny statystycznie. ^{^^}Wynik nieistotny statystycznie.</p> <p>Wnioski: W oparciu o przeprowadzone analizy tiotropium stanowi rozsądny wybór w leczeniu pacjentów z POChP. Na podstawie wszystkich uwzględnionych w opracowaniach Kerner 2012, Kerner 2014 badaniach RCT (TIOres vs placebo oraz TIO vs placebo) wykazano różnice względem placebo w zakresie ryzyka zgonu w zależności od rodzaju inhalatora. W oparciu o wyniki uwzględnionych w obu przeglądach systematycznych badań wykazano, że zastosowanie TIOres względem placebo związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu. Na tej podstawie rekomendowano zachowanie ostrożności przy stosowaniu tego preparatu (Kerner 2012). Co istotne (jak podkreślono w opracowaniu Kerner 2014) wykazane różnice względem placebo w zakresie ryzyka zgonu nie zostały potwierdzone w aktualnym badaniu porównującym TIOres z TIO (mowa o badaniu o akronimie TIOSPIR stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej). Należy również mieć na uwadze, że w przeglądzie systematycznym Kerner 2012, Kerner 2014 uwzględniono łączne wyniki dla grupy otrzymluacel TIOres w dawce 5 i 10 µg.</p> <p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach raportu HTA IQWiG 2012 dotyczyły m.in. porównania TIOres (oceniama interwencja) z placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP. W omawianym przeglądzie uwzględniono również badania kliniczne dotyczące: TIO vs placebo, TIO vs inny lek rozszerzający oskrzela (formoterol lub TIO+formoterol lub idakaterol lub salmeterol lub ipratropium lub salmeterol+flutikazon). Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (TIOres) względem placebo (Abraham 2013 - dane z <i>clinicaltrials.gov</i>, Bateman 2010a, Bateman 2010b, Bateman 2010c).</p> <p>Wnioski: W ramach raportu HTA IQWiG 2012 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza). Poniżej przedstawiono wyniki pojedynczych badań RCT dotyczących TIOres i placebo (chyba, że dostępne były wyniki metaanalizy dla takiego porównania).</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="751 174 927 315">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="751 315 927 958">Wynik TIOres (i 10µg) vs placebo [RR/OR (95% CI)]</th> <th data-bbox="751 1301 1388 1435">Rodzaj porównania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="751 174 927 315">Złożony punkt końcowy zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem*</td> <td data-bbox="751 315 927 958">RR=1,12 (0,67; 1,86)^{^^}</td> <td data-bbox="751 1301 1388 1435">bezppośrednie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="751 174 927 315">Śmiertelne choroby</td> <td data-bbox="751 315 927 958">RR=1,86 (0,87; 4,01)^{^^}</td> <td data-bbox="751 1301 1388 1435"></td> </tr> </tbody> </table>			Punkt końcowy	Wynik TIOres (i 10µg) vs placebo [RR/OR (95% CI)]	Rodzaj porównania	Złożony punkt końcowy zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem*	RR=1,12 (0,67; 1,86) ^{^^}	bezppośrednie	Śmiertelne choroby	RR=1,86 (0,87; 4,01) ^{^^}	
Punkt końcowy	Wynik TIOres (i 10µg) vs placebo [RR/OR (95% CI)]	Rodzaj porównania									
Złożony punkt końcowy zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem*	RR=1,12 (0,67; 1,86) ^{^^}	bezppośrednie									
Śmiertelne choroby	RR=1,86 (0,87; 4,01) ^{^^}										

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>serca *</p> <p>Nagły zgon* RR=1,96 (0,18; 21,62)^^^</p> <p>Zawał mięśnia sercowego* RR=0,69 (0,26; 1,80)^^^</p> <p>Udar* RR=0,98 (0,39; 2,47)^^^</p> <p>Śmiertelne choroby naczyniowe, nagły zgon sercowy, zgon sercowy* Nie wystąpiły</p> <p>Złożony punkt końcowy ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem* RR=1,80 (0,89; 3,63)^^^</p> <p>Śmiertelne choroby serca* RR=1,86 (0,87; 4,01)^^^</p> <p>Nagły zgon* RR=1,96 (0,18; 21,62)^^^</p> <p>Zawał mięśnia sercowego* RR=1,31 (0,29; 5,84)^^^</p> <p>Udar, śmiertelne choroby naczyniowe, nagły zgon sercowy, zgon sercowy* Nie wystąpiły</p> <p>Zgon związany z POChP* p=0,506</p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyną& Bateman 2010a 0,015 (0,001; 0,029)^^^ Bateman 2010b 0,005 (-0,015; 0,026)^^^ Bateman 2010c 0,007 (-0,003; 0,017)^^^ Abrahams -0,007 (-0,019; 0,005)^^^ Bateman 2010a OR=1,03 (0,87; 1,22)^^^ Bateman 2010b OR=0,77 (0,50; 1,18)^^^ Bateman 2010c OR=1,14 (0,76; 1,69)^^^ Abrahams OR=0,80 (0,50; 1,28)^^^ Bateman 2010a OR=0,91 (0,72; 1,16)^^^ Bateman 2010b OR=0,60 (0,37; 0,97)^^^ Bateman 2010c OR=0,42 (0,27; 0,64)^^^</p>
			<p>bezośrednie</p> <p>-</p> <p>bezośrednie</p>

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
<p>Singh 2011 [23] Źródło finansowania: National Center for Research Resources Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena ryzyka zgonu z długoterminowym stosowaniem TIOres w leczeniu objawowym u pacjentów z POChP. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do lipca 2010.</p>	<p>Populacja: pacjenci z POChP. Interwencja: TIOres, placebo. Punkty końcowe: zgony z jakiegokolwiek przyczyn, zgony sercowo-naczyniowe. Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT, przeprowadzone z grupą równoległą (placebo), próby kliniczne w których leczenie trwało co najmniej 30 dni; przeszukiwane bazy: Medline, Embase, clinicaltrials.gov, FDA, Boehringer Ingelheim clinical trials register, bibliografia zidentyfikowanych publikacji; słowa kluczowe: "tiotropium.mp" AND "respimat.mp"; kryteria wykluczenia: brak informacji; język: nie zastosowano ograniczeń. </p>	<p>OR= 0,59 (0,32; 1,07)^{^^} <i>Bateman 2010a</i> OR=1,04 (0,91; 1,19)^{^^} <i>Bateman 2010b</i> OR=0,92 (0,65; 1,30)^{^^} <i>Bateman 2010c</i> OR=0,93 (0,64; 1,35)^{^^} <i>Abrahams</i> OR=0,95 (0,72; 1,24)^{^^}</p> <p>*<i>Bateman 2010a.</i> ^Wynik istotny statystycznie. ^^Wynik nietotny statystycznie. &Wynik podano jako RD (95% CI). Wnioski: W oparciu o przeprowadzone analizy zarówno w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym również ciężkich) uwzględniających ryzyko zgonu, ryzyka wystąpienia - co najmniej 1 AEs lub SAEs, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W związku z powyższym nie uzyskano dowodu na wykazanie korzyści lub szkody z zastosowania TIOres w odniesieniu do chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Należy mieć na uwadze, że w raporcie HTA IOWIG 2012 uwzględniono łączne wyniki dla grupy otrzymującej TIOres w dawce 5 i 10 µg.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego Singh 2011 uwzględniono porównanie TIOres (ocenił interwencja) z placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP. Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wniosków odnoszące się do profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (TIOres) względem placebo (<i>Abrahams 2013 - dane z clinicaltrials.gov, Bateman 2010a, Bateman 2010b, Bateman 2010c, Voshhaar 2008a, Voshhaar 2008b</i>). Wnioski: W ramach przeglądu systematycznego Singh 2011 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza).</p>												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wynik TIOres (s i 10µg) vs placebo [RR (95% CI)]</th> <th>Rodzaj porównania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12 tygodni) *</td> <td>2,6 (0,23; 17,96)^{^^}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 3-6 miesięcy) ***</td> <td>0,74 (0,22; 2,50)^{^^}</td> <td>Bezpośrednie (Mentel-Haenszel^{fixe} effect)</td> </tr> <tr> <td>Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12</td> <td>1,50 (1,05; 2,15)^{^^}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wynik TIOres (s i 10µg) vs placebo [RR (95% CI)]	Rodzaj porównania	Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12 tygodni) *	2,6 (0,23; 17,96) ^{^^}		Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 3-6 miesięcy) ***	0,74 (0,22; 2,50) ^{^^}	Bezpośrednie (Mentel-Haenszel ^{fixe} effect)	Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12	1,50 (1,05; 2,15) ^{^^}	
Punkt końcowy	Wynik TIOres (s i 10µg) vs placebo [RR (95% CI)]	Rodzaj porównania													
Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12 tygodni) *	2,6 (0,23; 17,96) ^{^^}														
Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 3-6 miesięcy) ***	0,74 (0,22; 2,50) ^{^^}	Bezpośrednie (Mentel-Haenszel ^{fixe} effect)													
Zgony z jakiegokolwiek przyczyn (badania trwające 12	1,50 (1,05; 2,15) ^{^^}														

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="231 817 263 952">miesiące)***</td> <td data-bbox="263 817 582 952"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="263 672 303 817">Zgony z jakichkolwiek przyczyn***,***</td> <td data-bbox="303 672 582 817">1,42 (1,01; 2,00)^</td> </tr> <tr> <td data-bbox="303 526 343 672">Zgony z jakichkolwiek przyczyn***</td> <td data-bbox="343 526 582 672">1,52 (1,06; 2,16)^</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 380 383 526">Zgony sercowo-naczyniowe***</td> <td data-bbox="383 380 582 526">2,05 (1,06; 3,99)^</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 235 422 380">Punkt końcowy</td> <td data-bbox="422 235 582 380">Wynik TIOres_(sua) vs placebo [RR (95% CI)]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 89 582 235">Zgony z jakichkolwiek przyczyn***</td> <td data-bbox="582 89 1069 235"> Bezpośrednie (Mentel-Haenszel_{fixe effect}) 1,46 (1,01; 2,10)^ </td> </tr> </table>	miesiące)***		Zgony z jakichkolwiek przyczyn***,***	1,42 (1,01; 2,00)^	Zgony z jakichkolwiek przyczyn***	1,52 (1,06; 2,16)^	Zgony sercowo-naczyniowe***	2,05 (1,06; 3,99)^	Punkt końcowy	Wynik TIOres _(sua) vs placebo [RR (95% CI)]	Zgony z jakichkolwiek przyczyn***	Bezpośrednie (Mentel-Haenszel _{fixe effect}) 1,46 (1,01; 2,10)^
miesiące)***															
Zgony z jakichkolwiek przyczyn***,***	1,42 (1,01; 2,00)^														
Zgony z jakichkolwiek przyczyn***	1,52 (1,06; 2,16)^														
Zgony sercowo-naczyniowe***	2,05 (1,06; 3,99)^														
Punkt końcowy	Wynik TIOres _(sua) vs placebo [RR (95% CI)]														
Zgony z jakichkolwiek przyczyn***	Bezpośrednie (Mentel-Haenszel _{fixe effect}) 1,46 (1,01; 2,10)^														
<p>*Voshaar 2008a, Voshaar 2008b, **Abrahams 2013 – dane z clinicaltrials.gov. ***Bateman 2010a, Bateman 2010b, Bateman 2010c. ^Wynik istotny statystycznie. ^^Wynik nieistotny statystycznie.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Singh 2011 metaanaliza wykazała znaczący wzrost ryzyka zgonu w grupie pacjentów z POChP leczonych TIOres w porównaniu do osób otrzymujących placebo. Na podstawie uzyskanych wyników można zaobserwować efekt zależności odpowiedzi od dawki (ang. dose-response effect), jednakże ze względu na niewielką liczbę danych niemożliwe jest jednoznaczne wyciągnięcie wniosków. Należy mieć również na uwadze, że w przeglądzie Singh 2011 uwzględniono przede wszystkim wyniki nieopublikowane (dane z clinicaltrials.gov), a nie dane z publikacji peer-reviewed. Dodatkowo przedstawiono również łączne wyniki dla grup otrzymujących TIOres w dawce 5 i 10 µg. Ponadto, jak podkreślają Autorzy przeglądu jego ograniczenia obejmują również uwzględnienie badań: różniących się pod względem cech demograficznych włączonych pacjentów, z różnymi dawkami TIOres, z różnym okresem obserwacji.</p>															

9. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, TIOres) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Porównanie efektywności klinicznej TIOres w przedmiotowym wskazaniu zostało przeprowadzone względem wybranego (refundowanego) komparatora – tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), na podstawie definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [37]. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [37]. Co istotne, POChP jest chorobą powszechną, niestety w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [39].

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego (wytyczne GOLD 2014 [38]), którego zasadniczą formę stanowi zastosowanie leków rozszerzających drogi oskrzelowe.

Bromek tiotropiowy jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M_1 do M_5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M_3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (związanemu z oskrzelami) wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie. Zalecaną dawką leczniczą dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [16].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji wnioskowanej jest tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®).

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Badania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez meta analizy, raporty HTA):

- w wyniku przeprowadzonego (do dn.: 04.08.2014 r.) wyszukiwania w medycznych bazach danych zidentyfikowano jedno badanie wtórne spełniające predefiniowane kryteria włączenia w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej *Mathioudakis 2014*;
- we włączonym przeglądzie systematycznym (bez metaanalizy) uwzględniono wyniki badania o akronimie TIOSPIR (*Wise 2013a, Wise 2013b*) oraz badania obserwacyjnego *Verhamme 2013*;
- wyniki i wnioski przedstawione w publikacji *Mathioudakis 2014* są zbieżne z wynikami i wnioskami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej ponieważ opierają się na wynikach badania o akronimie TIOSPIR stanowiącego podstawę porównania oceny efektywności klinicznej TIOres_{5µg} i TIO_{18µg}, jak również odnoszą się do wyników badania włączonego w ramach oceny efektywności praktycznej rozpatrywanych interwencji.

Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej TIOres5µg vs TIO18µg w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP:

- w wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, długoterminowe (średni okres obserwacji wynosił 2,3 roku) badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie TIOres (w dawce 2,5 oraz 5 µg, raz na dobę) względem TIO (w dawce 18 µg, raz na dobę) u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów POChP;
- skuteczność kliniczna – na podstawie wyników przedstawionych w zidentyfikowanym badaniu RCT o akronimie TIOSPIR pomiędzy analizowanymi grupami (TIO_{5µg} vs TIO_{18µg}):
 - zaobserwowano, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg};
 - zaobserwowano porównywalną natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (wartość FEV₁);
 - zaobserwowano, że prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} i TIO_{18µg} jest porównywalne w trakcie trwania leczenia;
 - wykazano zbliżone ryzyko ($p > 0,05$) wystąpienia:
 - ✓ jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia zarówno gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w większości poszczególnych subpopulacji (tj.: pacjenci w wieku <60 lat, od 60 do <70 lat, ≥70 lat; mężczyźni, kobiety; pacjenci rasy – kaukaskiej, afro-amerykańskiej, azjatyckiej; pacjenci z regionów – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia,

- Ameryka Łacińska, Ameryka Północna, Azja; pacjenci z BMI – <18,5, od ≥18,5 do <25, od ≥25 do <30, ≥30; byli palacze, osoby obecnie palące papierosy; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca; pacjenci, którzy przyjmowali oraz pacjenci, którzy nie przyjmowali – ICS, LABA; pacjenci przyjmujący LABA, ale nie ICS; pacjenci przyjmujący oraz pacjenci nie przyjmujący LABA i ICS; pacjenci z I-II, III, IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD; pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1, 2 lub więcej zaostżeń);
- ✓ zaostżenia o nasileniu od umiarkowanego do poważnego;
 - ✓ zaostżenia o poważnym nasileniu;
 - odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższe ryzyko jakiegokolwiek/pierwszego zaostżenia w subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy, ale nieprzyjmujących długodziałających β_2 -mimetyków (HR=1,30; 95% CI: 1,07; 1,58);
 - profil bezpieczeństwa – w oparciu o wyniki prezentowane w zidentyfikowanym badaniu RCT o akronimie *TIOSPIR* pomiędzy analizowanymi grupami (TIO_{5µg} vs TIO_{18µg}):
 - nie raportowano żadnego przypadku:
 - ✓ zgonu z powodu – kardiomiopatii niedokrwiennej, zawału niedokrwiennego, pęknięcia aorty, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych;
 - ✓ takich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem jak – nowotwory łagodne i złośliwe i niekreślone (z uwzględnieniem cyst i polipów), zaburzenia krwi i układu limfatycznego;
 - zaobserwowano, że im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg};
 - wykazano mniejsze ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia:
 - ✓ ciężkiego, ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego (OR=0,20 95% CI: 0,02; 0,93 oraz RR=0,20 95% CI: 0,05; 0,81); parametr NNT=711 (95% CI: 343; 3 845);
 - ✓ bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (OR=0,08 95% CI: 0,00; 0,85 oraz RR=0,08 95% CI: 0,00; 0,64); parametr NNT=948 (95% CI: 435; 2 620);
 - wykazano porównywalne ($p > 0,05$) ryzyko wystąpienia:
 - ✓ zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zarówno gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w poszczególnych subpopulacjach (tj.: pacjenci w wieku –<60 lat, od 60 do <70 lat, ≥70 lat; mężczyźni, kobiety; pacjenci rasy – kaukaskiej, afro-amerykańskiej, azjatyckiej; pacjenci z regionów – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia, Ameryka Łacińska, Ameryka Północna, Azja; pacjenci z BMI – <18,5, od ≥18,5 do <25, od ≥25

- do <30, ≥30; byli palacze, osoby obecnie palące papierosy; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca; pacjenci, którzy przyjmowali oraz pacjenci, którzy nie przyjmowali – ICS, LABA; pacjenci przyjmujący ICS, ale nie LABA; pacjenci przyjmujący LABA, ale nie ICS; pacjenci przyjmujący oraz pacjenci nieprzyjmujący LABA i ICS; pacjenci z I-II, III, IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD; pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1, 2 lub więcej zaostrzeń);
- ✓ zgonu ze względu na poszczególne przyczyny (przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, zawał serca, nagły zgon, inne przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, śmierć sercowa, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej, zatrzymanie akcji serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, choroba zastawki serca, kardiomiopatia zastoinowa, serce płucne, choroba tętnic wieńcowych, niewydolność wieńcowa, tętniak aorty, pęknięcie tętniaka aorty, rozwarstwienie aorty, zwężenie aorty, miażdżycy, niedokrwienie obwodowe, zaburzenia naczyń obwodowych, przyczyny oddechowe, nowotwór, przyczyny nieokreślone lub nieznanne, inne przyczyny, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zgony wśród pacjentów z wcześniejszą arytmia serca);
 - ✓ jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ✓ wszystkich analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), występujących w obrębie dróg oddechowych, klatki piersiowej czy śródpiersia (tj.: ogółem, POChP, niewydolność oddechowa, ostra niewydolność oddechowa, zatorowość płucna, duszność, odma płucna, krwioplucie, skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa, niedotlenienie, wysięk w opłucnej, aspiracyjne zapalenie płuc, masa płuc, zaburzenia oddechowe);
 - ✓ większości analizowanych ciężkich zakażeń i zarażeń (tj.: ciężkich zakażeń i zarażeń ogółem, zapalenia płuc, płatowego zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenia wyrostka robaczkowego, odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit, grypy, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu oddechowego, wstrząsu septycznego, zakażenia górnych dróg oddechowych czy urosepsis);
 - ✓ wszystkich ocenianych ciężkich zaburzeń serca (tj.: ogółem, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, dusznica bolesna, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnicy wieńcowej, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zatrzymanie akcji serca, niewydolność krążenia, ostre zespoły wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków, ostra niewydolność serca, zatrzymanie akcji

- sercowo-oddechowej, kardiomiopatia, serce płucne, przewlekłe serce płucne, zwężenie tętnicy wieńcowej, niedokrwienie mięśnia sercowego, częstoskurcz nadkomorowy);
- ✓ wszystkich punktów końcowych z zakresu nowotworów łagodnych, złośliwych oraz nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (tj. ogółem, złośliwe nowotwory płuc, rak podstawnokomórkowy, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak jelita grubego, rak płaskonabłonkowy, złośliwy nowotwór pęcherza moczowego, rak piersi, rak oskrzeli, rak żołądka, gruczolakorak płuc, złośliwy nowotwór płuc, czerniak złośliwy, przerzuty od OUN, przerzuty do wątroby, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, drobnokomórkowy rak płuc, płaskonabłonkowy rak płuc, rak przejściowokomórkowy);
 - ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (tj.: ogółem, krwawienia z przewodu pokarmowego, przepuklina pachwinowa, zaparcia, biegunka, wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, nieżyt żołądka, choroba refleksowa przełyku, niedrożność jelit – ang. *ileus*, zablokowanie jelit – ang. *intestinal obstruction*, nudności, zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, niewielkie zablokowanie jelit, krwotok górnego odcinka układu pokarmowego, wymioty);
 - ✓ wszystkich punktów końcowych z zakresu ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w obrębie układu nerwowego (tj.: ogółem, udar mózgu, omdlenie, przemijający napad niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej, krwotok mózgowy, drgawki, nieukładowe zawroty głowy – ang. *dizziness*, padaczka, udar niedokrwienny);
 - ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (tj.: ogółem, zgon, niesercowy ból w klatce piersiowej, nagły zgon, astenia, ból w klatce piersiowej, przepuklina, niewydolność wielonarządowa, gorączka, nagły zgon sercowy);
 - ✓ większości punktów końcowych z zakresu ciężkich urazów, zatruc oraz komplikacji (tj.: ciężkich urazów i zatruc oraz komplikacji ogółem, złamania biodra, złamania szyjki kości udowej, złamania kości udowej, złamania żebra, wypadu drogowego, złamania kompresyjnego kręgosłupa, złamania kręgosłupa, krwiaka podtwardówkowego, złamania kończyny górnej);
 - ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń naczyniowych (tj.: ogółem, tętniak aorty, nadciśnienie, miażdżyca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, chromienie przestankowe, choroba okluzyjna tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe);
 - ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (tj.: ogółem, zapalenia kości i stawów, wysunięcia dysku międzykręgowego, bólu stawów, zapalenia stawu, bólu pleców, sten ozy kręgosłupa, zapalenia kości kręgosłupa);
 - ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń nerek i układu moczowego (tj.: ogółem, ostrej niewydolności nerek, krwimocz, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zatrzymania moczu);

- ✓ wszystkich punktów końcowych z zakresu konieczności przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych (tj.: ogółem, cholecystektomii, plastyki stawu kolanowego);
- ✓ ciężkiego zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem;
- ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania (tj.: ogółem, odwodnienia, hiponatremii);
- ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń krwi i układu limfatycznego (tj.: ogółem, anemii);
- ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń psychicznych (tj.: ogółem, niepokoju, depresji);
- ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń widzenia (tj.: ogółem, zaćmy);
- ✓ ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem;
- ✓ wszystkich ciężkich zaburzeń usznych i błędnikowych (tj.: ogółem, układowych zawrotów głowy – ang. *vertigo*);
- ✓ wszystkich punktów końcowych z zakresu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (tj.: ogółem, zakażeń i zarażeń, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów, zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń układu odpornościowego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń widzenia, zaburzeń usznych i błędnikowych, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i w śródpiersiu, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych – ang. *investigations*, urazów i zatruc i komplikacji);
- ✓ wszystkich poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych – MACE (tj.: ogółem, udaru, przejściowego ataku niedokrwienego, zawału mięśnia sercowego);
- ✓ większości ocenianych punktów końcowych z zakresu rezygnacji z udziału w badaniu oraz rezygnacji z przyjmowania leczenia (tj.: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu odmowy kontynuacji leczenia, z powodu braku skuteczności, z powodu prawdopodobnej utraty z okresu obserwacji, z innych powodów);
- ✓ większości zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (tj.: ogółem, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i śródpiersiu, POChP, duszności, kaszlu, ostrej niewydolności oddechowej, zatorowości płucnej, niewydolności oddechowej, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (ogółem), złośliwy nowotwór płuc, gruczolakorak płuc, przerzutowy rak płuc, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, zakażenia i zarażenia ogółem, zapalenie płuc, posocznica, zaburzeń serca ogółem, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzeń

- układu nerwowego ogółem, udaru mózgu, nieukładowych zawrotów głowy – ang. *dizziness*, bólu głowy, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, dyskomfortu w klatce piersiowej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zatrzymania moczu, zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, łagodnego przerostu gruczołu krokowego);
- o wykazano wyższe ryzyko ($p < 0,05$) wystąpienia:
 - ✓ ciężkiego zapalenia dróg moczowych (OR=3,67 95% CI: 1,14; 11,06 oraz RR=3,66 95% CI: 1,53; 8,76); parametr NNH=357 (95% CI: 205; 943), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku;
 - ✓ ciężkiego upadku (OR=4,74 95% CI: 1,58; 19,20 oraz RR=4,74 95% CI: 1,69; 13,28); parametr NNH=381 (95% CI: 219; 929), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku;
 - ✓ łagodnego przerostu gruczołu krokowego (OR=3,50 95% CI: 1,10; 14,59 oraz RR=3,49 95% CI: 1,21; 10,07); parametr NNH=572 (95% CI: 287; 3 046), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku;
 - ✓ rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu (OR=1,61 95% CI: 1,07; 2,45 oraz RR=1,60 95% CI: 1,09; 2,36); parametr NNH=230 (95% CI: 125; 1 203), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku;
 - o zaobserwowano, że im dłuższy czas od początku leczenia tym nieco większe prawdopodobieństwo wystąpienia MACE oraz przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących TIOres_{5µg} niż w grupie osób otrzymującej TIO_{18µg};
 - należy mieć również na uwadze, że z badania o akronimie *TIOSPIR* wykluczono pacjentów z niestabilnymi warunkami sercowo-naczyniowymi (pacjenci, u których 6 miesięcy wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego; chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia); w związku z powyższym (jak podkreślają Autorzy badania o akronimie *TIOSPIR*) uzyskanych wyników nie należy przenosić na populację pacjentów, u których występują te schorzenia współistniejące.

Wnioski z analizy efektywności praktycznej TIOres5µg w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP:

- zidentyfikowano łącznie 4 badania obserwacyjne (2 badania z grupami kohortowymi – *Verhamme 2013, Asakura 2013*; 2 badania bez grupy kontrolnej – *Rau-Berger 2010, NCT01145053*);
- okres leczenia/ obserwacji w uwzględnionych badaniach obserwacyjnych mieścił się w zakresie od 6 tygodni do co najmniej jednego roku;
- przeprowadzona analiza z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TIOres u pacjentów dorosłych z POChP wykazała korzyści terapii również w długim okresie leczenia (co najmniej 1 roku); zaobserwowano, że zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wiąże się z poprawą natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej, poprawą funkcjonowania fizycznego czy zmniejszeniem – częstotliwości kaszlu, ilości plwocin oraz duszności;
- obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego; nie raportowano wystąpienia żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń/ działań niepożądanych w stosunku do tych raportowanych już w badaniach eksperymentalnych (RCT).

Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa:

- w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa TIOres uwzględniono dane z ChPL Spiriva Respimat® [16], komunikatu FDA [17], aktualnego PSUR dostarczonego przez Zamawiającego [18] oraz badań wtórnych [20], [21], [21A], [22], [23];
- przeprowadzana dodatkowa ocena bezpieczeństwa u pacjentów z POChP na podstawie ChPL Spiriva Respimat® wykazała, że w kontrolowanych badaniach klinicznych (porównanie TIOres względem placebo) często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były działania niepożądane związane z przeciwcholinergicznym działaniem produktu takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej; jak podkreślono w ChPL do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwcholinergicznego działania produktu leczniczego Spiriva Respimat® należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu; warto mieć również na uwadze, że działanie przeciwcholinergiczne produktu leczniczego Spiriva Respimat® może nasilać się z wiekiem [16];
- w oparciu o dane przedstawione w prezentacji PowerPoint zamieszczonej na stronie FDA zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą TIOres_{5µg} a placebo w zakresie zgonów z jakichkolwiek przyczyn, poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, śmiertelnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, udaru jako – zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz śmiertelnego zdarzenia niepożądanego [17];
- w udostępnionym przez firmę *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.* aktualnym, okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa (PSUR) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 10 października 2008 r. do 9 października 2011 roku; na podstawie informacji

z aktualnego PSUR można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych zdarzeń w porównaniu do danych zawartych we wcześniejszych raportach nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego stosowania produktu leczniczego o nazwie Spiriva Respimat® oraz Spiriva®; ponadto, na podstawie ostatniego raportu PSUR, można stwierdzić, że:

- o żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka nie zostały zidentyfikowane;
- o dane dotyczące bezpieczeństwa zarówno zgłaszane spontanicznie, jak i w ramach przeglądów klinicznych stanowią wsparcie dla aktualnych ulotek produktów leczniczych Spiriva® oraz Spiriva Respimat®;
- o nie zidentyfikowano żadnego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa w zakresie: interakcji międzylekowych, przedawkowania, nadużycia stosowania czy niewłaściwego stosowania obu produktów leczniczych Spiriva Respimat® i Spiriva® [18];
- w oparciu o omówione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa przeglądy systematyczne (*Dong 2013, Kerner 2012, Kerner 2014, IQWiG 2012, Singh 2011*) wykazano wzrost ryzyka zgonu u pacjentów z POChP stosujących TIOres względem chorych otrzymujących placebo; należy jednak mieć na uwadze, że do uzyskanych wniosków powinno się podchodzić z ostrożnością i przy uwzględnieniu podkreślanych przez Autorów owych badań wtórnych ograniczeń poszczególnych opracowań (m.in. włączenie badań RCT: z różnymi dawkami TIOres, z różnymi okresami obserwacji, z populacjami o odmiennych charakterystykach demograficznych i klinicznych – zwłaszcza w aspekcie występowania chorób współistniejących);
- ponadto, jak podkreślono w przeglądzie systematycznym *Kerner 2014* należy mieć na uwadze, że na podstawie wyników badania porównującego TIOres względem TIO w populacji pacjentów z POChP nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy obiema grupami (mowa o badaniu o akronimie *TIOSPIR* stanowiącym podstawę niniejszej analizy);
- podsumowując, w oparciu o dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa można stwierdzić, że leczenie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji jest bezpieczną oraz tolerowaną formą leczenia podtrzymującego rozszerzającego oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP, (dawka 5 µg wziewnie, raz na dobę).

9.2. Wnioski końcowe

Wprowadzenie, do leczenia POChP, leków rozszerzających oskrzela stało się dla chorych na POChP szansą na skuteczne łagodzenie objawów choroby, zmniejszenie zapotrzebowania terapii ratunkowej (stosowania leków doraźnych), zwiększenie wydolności wysiłkowej czy poprawę jakości

życia. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze poprawa kliniczna stanu chorego będzie związana z polepszeniem w zakresie wyników spirometrycznych (np. zwiększenie wartości FEV₁).

Bezpośrednie porównanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji podawanego w inhalatorze Respimat® w dawce 5 µg raz na dobę z aktywnym, refundowanym komparatorem (tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych podawane w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg raz na dobę) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametru spirometrycznego jakim była wartość wskaźnika FEV₁ oceniana interwencja jest lekiem porównywalnie skutecznym co jej komparator. Ponadto, analiza przeprowadzona w ramach badania o akronimie *TIOSPIR* wykazała, że obie porównywane interwencje (TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}) cechują się porównywalną skutecznością w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia (główny punkt końcowy badania), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń, czy czasu do wystąpienia pierwszego poważnego zaostrzenia.

Jedynie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano w zakresie:

- im dłuższy czas od początku leczenia tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia – korzyść po stronie TIOres_{5µg};
- analizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek/pierwszego zaostrzenia dotyczącej subpopulacji pacjentów przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ale nieprzyjmujących długodziałających β₂-mimetyków) – korzyść po stronie TIO_{18µg}.

Porównanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (TIOres_{5µg}) z tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO_{18µg}) w długim okresie obserwacji/ leczenia (wynoszącym średnio 2,3 roku) wykazało również zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W ramach szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Ponadto, w grupie otrzymującej TIOres_{5µg} wykazano m.in. istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: ciężkiego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Z kolei w grupie stosującej TIO_{18µg} raportowano m.in. istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: ciężkiego zapalenia dróg moczowych, ciężkiego upadku, łagodnego przerostu gruczołu krokowego, rezygnacji z przyjmowania leczenia z powodu niespełniania wymogów protokołu.

Na podstawie przeprowadzonej analizy w oparciu o badania obserwacyjne (z lub bez grupy kontrolnej) można stwierdzić, że leczenie z zastosowaniem TIOres_{5µg} wykazuje korzyści w docelowej populacji pacjentów z POChP. Zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji przez okres obserwacji leczenia mieszczący się w zakresie od 6 tygodni do co najmniej 1 roku wiąże się z poprawą natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej, poprawą funkcjonowania fizycznego czy zmniejszeniem – częstotliwości kaszlu, ilości plwocin oraz duszności. Ponadto, po zastosowaniu TIOres_{5µg} nie występują żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia/działania niepożądane w stosunku do tych raportowanych już w badaniach eksperymentalnych (RCT). Co istotne, pomimo pewnych zastrzeżeń metodologicznych, które można mieć do przeprowadzonych badań obserwacyjnych (z grupą lub bez grupy kontrolnej) oceniających

efektywność praktyczną TIOres należy stwierdzić, że odnalezione próby kliniczne objęły swoim zasięgiem stosunkowo dużą populację chorych, a okres obserwacji był wystarczająco długi (nawet co najmniej 1 rok).

Co istotne, dokonując wyboru terapii, należy kierować się indywidualną odpowiedzią kliniczną chorego na zastosowany lek, tolerancją, sposobem podawania leku, istnieniem chorób współistniejących, stosowaniem się przez chorego do zaleceń oraz kosztami terapii. Należy również pamiętać o możliwie jak najwcześniejszym podejmowaniu terapii, co ma niewątpliwie pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby.

Podsumowując, wprowadzając do leczenia chorych na POChP leki rozszerzające oskrzela, takie jak tiotropium, można lepiej kontrolować chorobę. Badania kliniczne (efektywności klinicznej i praktycznej) potwierdzają skuteczność TIOres w postaci produktu leczniczego Spiriva Respimat® również w długim okresie obserwacji (wynoszącym średnio 2,3 lata). Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych. Jak wykazano na podstawie badania RCT o akronimie *TIOSPIR* porównywane opcje terapeutyczne (TIOres_{5µg} vs TIO) wykazują zbliżoną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów POChP.

10. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

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

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego przedstawionego w APD analizowaną populację docelową stanowią pacjenci (dorośli) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których stosowane jest leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów POChP. Zakładany minimalny okres obserwacji i leczenia w uwzględnionych w ramach analizy głównej badaniach wtórnych i pierwotnych badaniach klinicznych, powinien wynosić ≥ 12 tygodni.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat® [16].

W niniejszym przeglądzie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania pierwotne (RCT i obserwacyjne) spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane ograniczenia analizy efektywności klinicznej oraz poszczególnych włączonych badań klinicznych.

Tabela 41.

Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem

Wskazanie	Rodzaj ograniczenia	Zidentyfikowane ograniczenie	Komentarz
<p>Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów (dorosłych) z POChP</p>	<p>Dotyczące analizy efektywności klinicznej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacje typu list, komentarz. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; • istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań.
	<p>Dotyczące randomizowanego badania klinicznego (o akronimie TIOSPIR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim, niemieckim. • brak szczegółowych definicji wszystkich punktów końcowych. • porównanie efektywności klinicznej pacjentów dorosłych stosujących TIOres oraz TIO przeprowadzono w oparciu o ocenę nielicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (wartość FEV₁, ocena zaostrzeń). • w uwzględnionym badaniu wyniki podawano dla różnych populacji: mITT (w zakresie wyników dotyczących zgonów) oraz tzw. treated set (w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych). • brak uwzględnienia placebo jako grupy kontrolnej (ograniczenie podkreślone przez Autorów badania o akronimie TIOSPIR). • z badania o akronimie TIOSPIR wykluczono pacjentów z niestabilnymi warunkami sercowo-naczyniowymi (pacjenci, u których 6 miesięcy wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego; chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia). • w czasie badania o akronimie TIOSPIR dozwolone było 	<ul style="list-style-type: none"> • takie podejście jest zgodne z wytycznymi AOTM [25]. • należy jednak zaznaczyć, że ocena tych punktów końcowych jest wystarczająca; • należy mieć na uwadze, że analiza wskaźnika zaostrzeń choroby stanowi obok zgonów klinicznie istotny punkt końcowy, który wpływa na kwestie ekonomiczne. • jak podkreślają autorzy badania o akronimie TIOSPIR uwzględnienie placebo jako jednej z grup badania byłoby niepraktyczne z uwagi na niemożliwość utrzymania wysokiego poziomu przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych (ang. adherence) oraz obserwowanie ich bez skutecznej kontroli objawów w tak dużej populacji chorych. • jak podkreślają Autorzy badania uzyskanych wyników nie należy zatem przenosić na populację pacjentów, u których występują te schorzenia współistniejące. • zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić

Wskazanie	Rodzaj ograniczenia	Zidentyfikowane ograniczenie	Komentarz
		<p>stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela jak również leków stosowanych w leczeniu innych schorzeń w tym chorób serca i arytmił;</p> <ul style="list-style-type: none"> • należało zaprzestać stosowania jedynie innych leków antycholinergicznym (niebędących lekami badanymi). 	<p>do przeszacowania/ niedoszacowania wyników eksperymentu; z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich uwzględnionych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną brak informacji o rodzaju testowanej w nich hipotezy badawczej (ang. <i>superiority</i> czy ang. <i>non-inferiority</i>). • brak definicji wszystkich (Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010) lub większości (NCT01145053) punktów końcowych w uwzględnionych badaniach obserwacyjnych. 	<p>-</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne przeprowadzone bez zamaskowania próby. 	<ul style="list-style-type: none"> • zidentyfikowane badania są badaniami obserwacyjnymi, w których nie przeprowadza się zamaskowania próby.
<p>Dotyczące poszczególnych badań obserwacyjnych</p>		<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich badaniach nie podano w jakiej skali oceniano zdarzenia/działania niepożądane. • uwzględnieni w badaniu Verhamme 2013 chorzy przyjmujący TIOres w porównaniu do tych otrzymujących TIO charakteryzowali się cięższą postacią POChP oraz współistnieniem warunków naczyniowo-sercowych w momencie włączenia do badania; • grupa otrzymująca TIOres była mniej liczna niż grupa stosująca TIO. • większość wyników w badaniu Verhamme 2013 została przedstawiona łącznie dla obu dawek TIOres (tj. 2,5 oraz 5 µg); • w zakresie analizy przeprowadzonej w ramach badania Verhamme 2013 ograniczono się jedynie do oceny ryzyka wystąpienia zgonu. 	<ul style="list-style-type: none"> • jak podkreślają autorzy badania Verhamme 2013 nie jest pewne czy zaobserwowany wzrost ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących TIOres jest prawdziwy, czy jest on wynikiem szacunkowej obecności czynników wprowadzających w błąd (ang. <i>residual confounding</i>) tj. cięższa postać choroby czy obecność chorób współistniejących.
		<ul style="list-style-type: none"> • badanie Asakura 2013 zostało przeprowadzone na niewielkiej populacji (<50 osób) z jednego ośrodka badawczego; • w badaniu Asakura 2013 w pierwszej kolejności przez co najmniej 12 tygodni stosowano TIO, a potem przez kolejne 12 tygodni stosowano TIOres. 	<p>-</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu Rau-Berger 2013 dopuszczono możliwość stosowania innych leków pulmonologicznych; ocenę przeprowadzono dla krótkiego okresu obserwacji (6 tygodni); 	<p>-</p>

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Wskazanie	Rodzaj ograniczenia	Zidentyfikowane ograniczenie	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci włączeni do badania byli stosunkowo niewyselekcjonowani w porównaniu do pacjentów biorących udział w badaniu RCT. w badaniu NCT01145053 jako kryterium włączenia do badania uwzględniono pacjentów w wieku co najmniej 15 lat (w ramach niniejszej analizy ocenianą populację stanowili pacjenci dorośli); badania opublikowane jedynie w formie protokołu i wyników na stronach rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> należy jednak zaznaczyć, że średnia wieku włączonych pacjentów wynosiła 73,6 lat (\neq 9,00). Autorzy niniejszego raportu mieli na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów czy danych z rejestru badań klinicznych itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych.

Autorzy niniejszej analizy wzięli pod uwagę każde z wymienionych powyżej ograniczeń, występujących w referencyjnych badaniach klinicznych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych interwencji.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva Respimat®) w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u 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 w ChPL Spiriva Respimat®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ocenianej interwencji (TIOres), jak i wybrany komparator (refundowanego) komparatora (TIO) był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej TIOres dokonano w oparciu o wybrany komparator umotywowany w APD. Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 04.08.2014 r.) dla produktu leczniczego Spiriva Respimat® (TIOres) nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych (RCT i obserwacyjnych) zawierających informacje z zakresu efektywności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano przede wszystkim rejestr badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono zatem pod kątem analizowanej populacji docelowej (pacjenci z POChP) i interwencji (TIOres, Spiriva Respimat®). Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [25]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny *Mathioudakis 2014* [1];
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie TIOSPIR porównujące efektywność kliniczną TIOres (interwencja wnioskowana) względem TIO (refundowana technologia opcjonalna) w populacji dorosłych pacjentów z POChP (*Wise 2013a, Wise 2013b, Wise 2013c, dane z rejestru badań klinicznych*) [2]-[5];
- 4 badania obserwacyjne (2 badania z kohortami, porównujące efektywność praktyczną TIOres względem TIO w analizowanej populacji chorych – *Verhamme 2013* [6], *Asakura 2013* [7]; 2 badania bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania TIOres w populacji pacjentów z POChP – *Rau-Berger 2010* [8]-[12], badanie o akronimie *NCT01145053* [13]-[15]);

- 10 referencji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (dane z ChPL Spiriva Respimat® [16], prezentacja FDA [17], PSUR [18] oraz 7 badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne porównujące TIOres z placebo – Kew 2014 [19], Dong 2013 [20], Kerner 2012 [21], Kerner 2014 [21A], IQWIG 2012 [22], Singh 2011 [23], Hodder 2011 [24]).

Przeprowadzono również wyszukiwanie na stronach: Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w celu identyfikacji działań niepożądanych, jednak nie znaleziono na w/w stronach żadnych materiałów dotyczących produktu leczniczego Spiriva Respimat® (TIOres). Nie zidentyfikowano również żadnych dodatkowych opracowań ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rozpatrywanym okresie leczenia/ obserwacji.

Na stronie www.clinicaltrials.gov zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie kliniczne (badanie obserwacyjne o akronimie *NCT01145053*), które nadawało się do włączenia w ramach niniejszego raportu. Jego wyniki zostały omówione w rozdziale 7.

Większość zidentyfikowanych badań klinicznych (RCT i obserwacyjnych) dotyczących zastosowania TIOres została opisana na podstawie publikacji pełnotekstowych, w jednym przypadku (badanie obserwacyjne o akronimie *NCT01145053*) uwzględniono badanie opisane jedynie na stronie rejestrów badań klinicznych.

11.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innej opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [25]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32].

Substancją czynną ocenianej interwencji – produktu leczniczego Spiriva Respimat® jest bromek tiotropiowy. Tiotropium jest długodziałającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wskazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M_1 do M_5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M_3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwiążającemu oskrzela) wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się

w dopuszczalnym zakresie. Zalecaną dawką leczniczą dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia [16].

Wskazaniem do zastosowania TIOres jest leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [16].

W ramach niniejszej analizy **rozważaną populację docelową stanowią** osoby dorosłe z POChP, u których stosowano leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów tej choroby. Warto również zaznaczyć, iż z uwagi na fakt, że stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [16] w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej nie uwzględniono subpopulacji dzieci i młodzieży.

Zatem, w celu udowodnienia efektywności klinicznej TIOres powinien on być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako ostateczny komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (TIOres, tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, produkt leczniczy Spiriva Respimat®) wybrano: tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO, produkt leczniczy Spiriva®).

Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) w rozdziale 6.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [32], [33], jak i zalecenia wytycznych AOTM [25].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły osób dorosłych, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, u których stosowano leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu

złagodzenia objawów POChP; pacjenci (biorący udział w badaniach RCT), u których okres aktywnego leczenia/ obserwacji wynosił ≥ 12 tygodni⁵.

Populacja chorych uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (badanie RCT i badania obserwacyjne) jest zbieżna z populacją docelową.

Do udziału we włączonych badaniach pierwotnych (badanie RCT o akronimie *TIOSPIR* oraz badania obserwacyjne – *Verhamme 2013*, *Asakura 2013*, *Rau-Berger 2010*, o akronimie *NCT01145053*) włączono dorosłych chorych z POChP. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *NCT01145053*, jako kryterium włączenia podano uwzględnienie chorych w wieku co najmniej 15 lat, jednak średnia wieku włączonych do badania pacjentów wynosiła 73,6 lat ($SD \pm 9,00$).

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badania RCT o akronimie *TIOSPIR* były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i (rzadziej) wykluczenia z poszczególnych badań obserwacyjnych były precyzyjne.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonym randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie *TIOSPIR* (stanowiącym podstawę niniejszej analizy) można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nim analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

W ramach badania o akronimie *TIOSPIR* uwzględniono pacjentów ze zdiagnozowanym POChP w różnym stopniu zaawansowania choroby (od I do IV według GOLD), jak również z szeregiem chorób współistniejących (m.in.: chorzy z zaburzeniami serca w skali NYHA I-IV – chociaż pacjenci z zaburzeniami w skali III i IV stanowili niewielki odsetek; pacjenci po zawale mięśnia sercowego, czy udarze oraz chorzy z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą tętnic wieńcowych). Ponadto, w badaniu o akronimie *TIOSPIR* dopuszczono możliwość stosowania leków pulmonologicznych i/lub sercowo-naczyniowych.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania TIOres (Spiriva Respimat®) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Warto również zwrócić uwagę, na fakt, że w badaniu o akronimie *TIOSPIR* wykluczono pacjentów z niestabilnymi warunkami sercowo-naczyniowymi (pacjenci, u których 6 miesięcy wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego; chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; pacjenci z niestabilną lub zagrażającą życiu arytmia). Zatem, jak podkreślają również Autorzy badania o akronimie *TIOSPIR* wyników uzyskanych w tym badaniu nie należy przenosić na populację pacjentów, u których występują te schorzenia współistniejące. Z drugiej strony jak podkreślają Autorzy badania *Verhamme 2013* uwzględnienie w grupie pacjentów otrzymujących TIOres (w porównaniu do osób otrzymujących TIO) chorych z cięższą postacią POChP oraz współistnieniem warunków naczyniowo-sercowych w momencie włączenia do badania mogło być związane z obserwowanym wzrostem ryzyka zgonu. Zatem nie jest pewne czy uzyskany w badaniu *Verhamme 2013* wynik jest prawdziwy, czy jest on związany ze szczątkową obecnością

⁵ Ograniczenie to nie dotyczy pacjentów biorących udział w badaniach obserwacyjnych.

czynników wprowadzających w błąd (ang. *residual confounding*) tj. cięższa postać choroby czy obecność chorób współistniejących.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych (randomizowanym i obserwacyjnych) podawano TIOres – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w dawce 5 µg (2 rozpylenia po 2,5 µg) raz dziennie, wziewnie przez inhalator Respimat® (badanie RCT o akronimie TIOSPIR, badania obserwacyjne – *Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010*, o akronimie *NCT01145053*) oraz TIO – tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych w dawce 18 µg raz dziennie, wziewnie przez inhalator HandiHaler® (badanie RCT o akronimie TIOSPIR, badania obserwacyjne – *Verhamme 2013, Asakura 2013*). Uwzględnione w badaniach dawki leków są zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Spiriva Respimat® oraz Spiriva® do stosowania w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. Warto również wspomnieć, że w badaniach: o akronimie TIOSPIR oraz *Verhamme 2013* stosowano również dawki TIOres 2,5 µg raz dziennie. Z uwagi na fakt, iż dawka ta nie jest dawką zalecaną do stosowania w przedmiotowym wskazaniu, wyniki te nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej i praktycznej zalecanych dawek tiotropium w postaci roztworu do inhalacji oraz wybranego komparatora (TIO).

Okres leczenia/ obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym był długi (powyżej zakładanych ≥ 12 tygodni) i wynosił średnio 2,3 lata. Również w większości uwzględnionych badań obserwacyjnych czas leczenia/ obserwacji obejmował okres powyżej ≥ 12 tygodni (*Verhamme 2013* – co najmniej 1 rok; *Asakura 2013* – co najmniej 12 tygodni TIO, a następnie 12 tygodni TIOres; badanie o akronimie *NCT01145053* – 52 tygodnie). Wyjątek stanowi badanie, w którym okres leczenia/ obserwacji wynosił 6 tygodni. Należy jednak podkreślić, że założone kryteria włączenia w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej w przypadku badań z zakresu efektywności praktycznej dopuściły możliwość krótszego (< 12 tygodni) okresu leczenia/ obserwacji.

Należy zatem uznać, że czas leczenia/obserwacji w analizowanych badaniach pierwotnych jest wystarczający do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TIOres w postaci produktu leczniczego Spiriva Respimat® oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z ChPL Spiriva Respimat®, prezentacji FDA, dane z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR, jak również dane z badań wtórnych uwzględniających pierwotne badania kliniczne porównujące TIOres z placebo.

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. We włączonych badaniach klinicznych (randomizowanym i obserwacyjnych) ocenianymi punktami końcowymi były m.in. efekty zdrowotne istotne klinicznie. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu

uwzględnili informacje zawarte w wytycznych EMA [36] oraz dane z wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc z 2014 roku [37] i wytycznych GOLD z 2014 roku [38]. Uwzględniając cytowane powyżej źródła do oceny w analizie efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę skuteczności leczenia oraz ocenę profilu bezpieczeństwa:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (wartość FEV₁); natężona pojemność życiowa (FVC);
 - kontrola objawów choroby – ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz plwocina); ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS; zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna);
 - ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD);
 - ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, ciężkość);
 - jakość życia pacjentów – jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ);
 - stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa:
 - zgony;
 - zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
 - specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
 - parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG);
 - rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia.

Ostatecznie w ramach niniejszej analizy niemożliwa była ocena takich punktów końcowych jak: natężona pojemność życiowa, zużycie leków ratunkowych, ocena tolerancji wysiłku, stopień dyscypliny terapeutycznej, czy parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia, ponieważ w uwzględnionych pierwotnych badaniach klinicznych nie analizowano tych punktów końcowych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej TIOres (Spiriva Respimat®) w przedmiotowym wskazaniu (leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TIOres był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia/ obserwacji 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 docelowej populacji.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Do niniejszej analizy klinicznej zgodnie z wytycznymi AOTM [25] włączono badania kliniczne z najwyższego możliwego do zidentyfikowania poziomu klasyfikacji. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono 1 randomizowane badanie kliniczne z grupą aktywną kontrolną (badanie o akronimie *TIOSPIR*). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie o akronimie *TIOSPIR* porównujące zastosowanie TIOres względem TIO było poprawnie zaprojektowanym, prospektywnym, randomizowanym badaniem klinicznym z równoczesową grupą kontrolną – podtyp II A. Ponadto, w ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej włączono również badania obserwacyjne, w których oceniano efektywność praktyczną – *Verhamme 2013*, *Asakura 2013*, *Rau-Berger 2010*, o akronimie *NCT01145053*. Badania *Verhamme 2013* oraz *Asakura 2013* były odpowiednio prospektywnym, długookresowym badaniem kohortowym o podtypie III B oraz prospektywnym badaniem kohortowym o podtypie III C. Z kolei badania *Rau-Berger 2010* i o akronimie *NCT01145053* były badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej, które zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zostały zakwalifikowane odpowiednio jako inne badanie grupy pacjentów – podtyp IV C oraz seria przypadków tj. badanie pretest/posttest – podtyp IVA.

Randomizowane badanie kliniczne o akronimie *TIOSPIR* włączone do analizy głównej stanowiło próbę kliniczną typu podwójnie zaślepionego i podwójnie pozorowanego (ang. *double-blind, double-dummy*). Oznacza to, że w tajemnicy zarówno przed pacjentem, jak i badaczem utrzymano rodzaj zastosowanej interwencji, co zapewniło jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Ponadto, zastosowanie podwójnego pozorowania próby umożliwiło utrzymanie w tajemnicy rodzaju inhalatora (*Respimat®* czy *HandiHaler®*), z którego w danej grupie podawano testowany lek (pacjenci w każdej z analizowanych grup otrzymywali aktywne leczenie w wybranym, testowanym inhalatorze, a w drugim podawano im placebo). Wszystkie włączone do analizy efektywności praktycznej badania obserwacyjne (*Verhamme 2013*, *Asakura 2013*, *Rau-Berger 2010*, o akronimie *NCT01145053*) stanowiły próby kliniczne typu otwartego (ang. *open-label*), co jest normalne dla tego typu badań.

Badanie o akronimie *TIOSPIR*, będące badaniem randomizowanym uzyskało maksymalną ilość punktów w skali Jadad (5 z 5 możliwych). Oznacza to, że badanie to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. Badaniom obserwacyjnym z grupą kontrolną (*Verhamme 2013*, *Asakura 2013*), włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę NOS (zgodnie z zasadami EBM). Włączone badanie, które zostało określone jako średnio wiarygodne to: *Verhamme 2013*, z kolei badanie *Asakura 2013* charakteryzowało się niską wiarygodnością. Należy jednak podkreślić, że obniżona wiarygodność badań (niska

wiarygodność) w niewielkim stopniu może doprowadzić do wystąpienia błędu systematycznego wypaczającego otrzymane rezultaty. Obniżenie wiarygodności danych z badania *Verhamme 2013* było związane przede wszystkim z przedstawieniem wyników dla obu dawek tiotropium łącznie (2,5 i 5 µg), jak również co podkreślili Autorzy badania z brakiem pewności czy zaobserwowany wzrost ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących TIOres jest prawdziwy, czy jest on wynikiem szacunkowej obecności czynników wprowadzających w błąd (ang. *residual confounding*). Z kolei obniżenie wiarygodności danych z badania *Asakura 2013* wynika z charakteru badania – badanie *cross-over*, w którym najpierw przez co najmniej 12 tygodni pacjentom podawano TIO, a następnie tym samym pacjentom podawano TIOres przez kolejne 12 tygodni, jak również z niewielkiej liczby pacjentów (<50 osób) włączonych do badania.

W ramach badania z losowym przydziałem do grup terapeutycznych (TIOres vs TIO) – badanie o akronimie *TIOSPIR* – pacjentów rozdzielono równomiernie do poszczególnych grup z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego systemu odpowiedzi. W związku z powyższym informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostały przedstawione. Ponadto, w przypadku przedstawiania wyników z badania o akronimie *TIOSPIR* nie zachowano reguły ITT dla punktów końcowych dotyczących skuteczności. Większość wyników (z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa) jest przedstawiona dla tzw. *treated set*, wyjątek stanowi analiza wystąpienia zgonu, gdzie wyniki przedstawiono dla populacji mITT.

Autorzy próby klinicznej o akronimie *TIOSPIR* włączonej do analizy przedstawili dokładny opis metody: randomizacji, zaślepienia i pozorowania próby, jak również przedstawili szczegółowe informacje w zakresie utraty pacjentów z badania.

W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie *TIOSPIR*, rodzaj hipotezy badawczej jaki był analizowany określono jako *non-inferiority*. W żadnym z uwzględnionych badań klinicznych, które stanowiło badanie obserwacyjne z grupą kontrolną nie podano jaki rodzaj hipotezy badawczej (ang. *superiority* czy ang. *non-inferiority*) był analizowany.

Co istotne, pomimo pewnych zastrzeżeń metodologicznych, które można mieć do przeprowadzonych badań obserwacyjnych (z grupą lub bez grupy kontrolnej) oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo TIOres, należy stwierdzić, że objęły one swoim zasięgiem znaczącą populację chorych i trwały stosunkowo długo (nawet co najmniej 1 rok).

Siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badanie kliniczne RCT jest wysoka.

11.5. Dyskusja z przeglądaniami

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną TIOres względem TIO u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym ≥ 12 tygodni – *Mathioudakis 2014*. Omówienie opracowania *Mathioudakis 2014* znajduje się w rozdziale 5.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania PubMed – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		28.05.2014r.	04.08.2014r.
Problem zdrowotny			
1.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	35 382	35 883
2.	(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	51 643	52 424
3.	(COPD)	55 421	56 286
4.	(COAD)	52 056	52 850
5.	(Chronic Obstructive Airway Disease)	52 397	53 184
6.	(Chronic Obstructive Lung Disease)	54 396	55 186
7.	(Chronic Airflow Obstructions)	51 645	52 427
8.	(Chronic Airflow Obstruction)	52 501	53 292
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	59 432	60 329
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)			
10.	„tiotropium” [Supplementary Concept]	665	674
11.	(tiotropium)	1 014	1 041
12.	(tiotropium bromide)	1 014	1 041
13.	(tiotropium bromie monohydrate)	0	9
14.	(7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide)	0	0
15.	(ba 679 br)	9	1 041
16.	(spiriva respimat)	42	47
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 015	1 041
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]			
18.	#9 AND #17	851	870

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania Embase – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		28.05.2014r.	04.08.2014r.
Problem zdrowotny			
1.	`chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR `chronic obstructive pulmonary disease'	71 169	76 800
2.	`copd'/exp OR `copd'	79 063	80 626
3.	`COAD'	547	561
4.	`Chronic Obstructive Airway Disease'	406	410
5.	`chronic obstructive lung disease'/exp OR `chronic obstructive lung disease'/exp	71 931	72 429
6.	`Chronic Airflow Obstructions'	2	2
7.	`chronic airflow obstruction'/exp OR `chronic airflow obstruction'	71 314	72 593
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	80 545	84 542
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)			
9.	`tiotropium'/exp OR `tiotropium'	3 347	3 418
10.	`tiotropium bromide'/exp OR `tiotropium bromide'	3 294	3 363
11.	`tiotropium bromie monohydrate'	0	0
12.	`7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'	0	0
13.	`ba 679 br'/exp OR `ba 679 br'	3 245	3 313
14.	`spiriva respimat'/exp OR `spiriva respimat'	3 245	3 313
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3 347	3 418
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]			
16.	#8 AND #15	2 688	2 764
17.	#16 AND [embase]/lim	2 567	2 640

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania Cochrane – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		28.05.2014r.	04.08.2014r.
Problem zdrowotny			
1.	(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	5 915	6 020
2.	(COPD)	7 262	7 380
3.	(COAD)	129	127
4.	(Chronic Obstructive Airway Disease)	4 853	4 956
5.	(Chronic Obstructive Lung Disease)	3 566	4 956
6.	(Chronic Airflow Obstructions)	451	448
7.	(Chronic Airflow Obstruction)	451	448
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10 027	10 057
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)			
9.	(tiotropium)	683	723
10.	(tiotropium bromide)	200	205
11.	(tiotropium bromie monohydrate)	0	0
12.	(7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide)	-	-
13.	(ba 679 br)	3	3
14.	(spiriva respimat)	5	5
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	684	724
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]			
16.	#8 AND #15	624	642
17.	#16 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments	71	71
18.	#16 in TRIALS	533	550

Przy rekordach: #1–#7, #9–#15 zastosowano: word variations have been searched.

12.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki	
		28.05.2014r.	04.08.2014r.
CRD (ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	74	75
NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	0	4
CADTH (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	11	11
AHRQ (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	1	1
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	35	37
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	7	7
INAHTA (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	23	23
SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering)	(Tiotropium OR Spiriva Respimat)	0	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	(Spiriva Respimat)	0	0

Tabela 46.

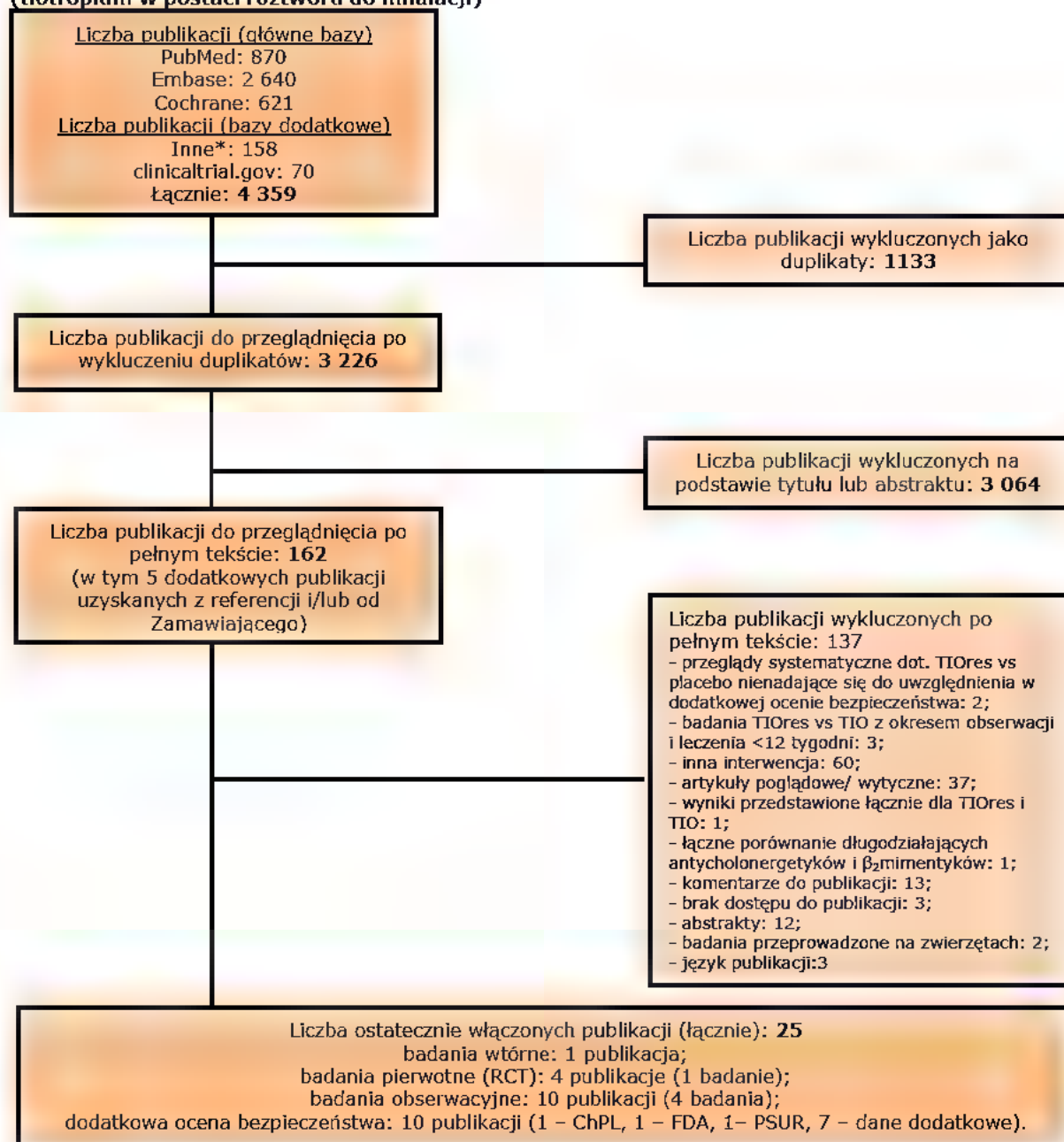
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki	
		28.05.2014r.	04.08.2014r.
www.clinicaltrials.gov	(Spiriva Respimat)	66	70

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)

Wykres 6.

Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)



*Inne bazy: CRD – 75, NICE – 4, CADTH – 11, AHRQ – 1, EMA – 37, FDA – 7, INAHTA – 23.

12.4. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniu oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej

12.4.1. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej

Tabela 47.
Charakterystyka badania klinicznego (RCT) włączonego do analizy efektywności klinicznej TIOres vs TIO (badanie o akronimie TIOSPIR)

Analizowana cecha		Badanie kliniczne TIOres vs TIO, Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: Wise 2013a [2], Wise 2013b [3], Wise 2013c [4], <i>clinicaltrials.gov</i> [5])
Ocena w skali Jadad		5*
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Kolumbia, Chorwacja, Dania, Finlandia, Francja, Gruzja, Niemcy, Wielka Brytania, Grecja, Gwatemala, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Republika Korei, Łotwa, Litwa, Malezja, Meksyk, Nowa Zelandia, Norwegia, Panama, Filipiny, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Afryka Południowa, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, Tunezja, Turcja, Ukraina, Stany Zjednoczone).
Metodyka	Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem i zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind, double dummy</i>), randomizowane badanie kliniczne, z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>); faza badania – III; Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) zostały przedstawione (utajnienie kodu randomizacji odbyło się poprzez przypisanie każdemu pacjentowi pudełka z leczeniem zawierającego unikalny numer leku).
	Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona do jednej z 3 grup: TIOres _{2,5µg} , TIOres _{5µg} , TIO _{18µg} . Dla równomiernego rozdzielenia pacjentów do poszczególnych grup wykorzystano interaktywny system głosowy lub internetowy system odpowiedzi.
	Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem i zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind, double dummy</i>).
	Hipoteza badawcza	W badaniu analizowany rodzaj hipotezy badawczej to: <i>non-inferiority</i> **.
Populacja		Pacjenci (dorośli) w wieku co najmniej 40 lat, ze zdiagnozowanym klinicznie POChP.
Oceniane punkty końcowe		Główny punkt końcowy badania: <ul style="list-style-type: none"> • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Pozostałe punkty końcowe badania: <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); • ocena zaostrzeń POChP; • zgon z poszczególnych przyczyn; • czas do wystąpienia zgonu; • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); • działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (w tym przypadku MACE); • rezygnacje z udziału w badaniu; • rezygnacje z przyjmowania leczenia; • czas do wystąpienia przerwania leczenia; • działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Badanie kliniczne TIOres vs TIO	
Analizowana cecha	Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: <i>Wise 2013a</i> [2], <i>Wise 2013b</i> [3], <i>Wise 2013c</i> [4], <i>clinicaltrials.gov</i> [5]).
Utrata pacjentów z badania, n (%)	<u>Zrandomizowano ogółem</u> : 17 183 osób, z czego 48 nie otrzymało leczenia. <u>Populacja mITT ogółem</u> : 17 135 (grupa TIOres _{2,5µg} – 5 730; grupa TIOres _{5µg} – 5 711; TIOres _{18µg} – 5 694). <u>Z badania wykluczono ogółem</u> : 19 osób (0,11%); grupa TIOres _{2,5µg} – 6; grupa TIOres _{5µg} – 6; TIOres _{18µg} – 7. <u>Populacja leczona (ang. treated set) ogółem</u> : 17 116 osób (grupa TIOres _{2,5µg} – 5 724; grupa TIOres _{5µg} – 5 705; TIOres _{18µg} – 5 687). <u>Pacjenci, którzy przegrali leczenie ogółem</u> : 3 917 (22,89%) osób; grupa TIOres _{2,5µg} – 1 324 (23,1%), w tym 52 osoby (0,91%) tzw. <i>lost to follow-up</i> ; grupa TIOres _{5µg} – 1 306 (22,9%) w tym 63 osoby (1,10%) tzw. <i>lost to follow-up</i> ; TIOres _{18µg} – 1 287 (22,6%), w tym 55 osób (0,97%) tzw. <i>lost to follow-up</i> .
Populacja ITT	Niezachowana (w przypadku zgonów wyniki przedstawiono dla populacji mITT, a w pozostałych przypadkach wyniki przedstawiono dla populacji leczonej tzw. <i>treated set</i>).
Źródło finansowania	Boehringer Ingelheim.
Publikacje do badania	Publikacje pełnotekstowe: <i>Wise 2013a</i> [2], <i>Wise 2013b</i> (suplement) [3], <i>Wise 2013c</i> (opis metodyki) [4]. Dane ze strony rejestru badań klinicznych: <i>clinicaltrials.gov</i> [5].
Identyfikator badania	Badanie o akronimie TIOSPIR ; NCT01126437; 205.452; 2009-015713-51.

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

**W przypadku oceny ryzyka wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP rozważaną hipotezą badawczą w ramach badania TIOSPIR (ale tylko dla porównania TIOres_{5µg} względem TIO_{18µg}) była hipoteza *superiority*.

12.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej

Tabela 48.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania klinicznego (RCT) uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej (badanie o akronimie **TIOSPIR**)

Badanie kliniczne TIOres vs TIO	
Kryteria	Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: <i>Wise 2013a</i> [2] <i>Wise 2013c</i> [4])
Włączenia	Pacjenci w wieku 40 lub więcej lat.
	Chorzy ze zdiagnozowanym klinicznie POChP.
	Osoby z co najmniej 10 letnią historią palenia papierosów.
	Wartość wskaźnika FEV ₁ /FVC wynosząca 0,70 lub mniej.
	Wartość wskaźnika FEV ₁ wynosząca 70% lub mniej z przewidywanej wartości.
	Chorzy ze współistniejącymi chorobami serca, chyba że: <ul style="list-style-type: none"> w ciągu ostatnich 6 miesięcy mieli zawał mięśnia sercowego; byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca klasy III lub IV; mieli niestabilną lub zagrażającą życiu arytmie wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wtedy byli wykluczani z badania.
	Pacjenci z rozstrzeniami oskrzeli widocznymi w RTG, ale którzy nie wymagali leczenia w tym zakresie.
	Pacjenci zdolni do stosowania obu inhalatorów (Respimat i HandiHaler).
	Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.
	Wykluczenia

	Chorzy, u których w ciągu ostatnich 4 tygodni wystąpiły zaostrzenia POChP.
	Pacjenci z umiarkowaną lub poważną niewydolnością nerek.
	Chorzy na nowotwory wymagający w ciągu ostatnich 5 lat terapii.
	Osoby uzależnione od leków/narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
	Nadwrażliwość na tiotropium.
	Pacjenci: z jaskrą wąskiego kąta, z objawową niedrożnością szyi pęcherza moczowego, w ciąży lub karmiący piersią lub w okresie rozrodczym niestosujący antykoncepcji.
	Chorzy: oczekujący na przeszczep płuc, stosujący terapię tlenem więcej niż 12 godzin/dzień.
	Pacjenci, którzy ukończyli program rehabilitacji oddechowej w ciągu 6 tygodni od skryningu.
	Chorzy stosujący zmienne dawki kortykosteroidów lub przewlekle stosujący kortykosteroidy w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg/dzień prednizonu.
	Pacjenci uczestniczący w innych próbach klinicznych lub stosujący inny badany lek w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

12.4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej

Tabela 49.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania klinicznego (RCT) uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej (badanie o akronimie **TIOSPIR**)

Parametr	Badanie kliniczne TIOres vs TIO		
	Badanie o akronimie TIOSPIR [^] , na podstawie referencji: <i>Wise 2013a</i> [2], <i>Wise 2013b</i> [3]		
	Grupa badana: TIOres ₅₀₀ N=5 705	Grupa kontrolna: TIO ₁₈₀₀ N=5 687	
Mężczyźni, n (%)	4 136* (72,50)	4 038* (71,00)	
Wiek, średnia (SD)	64,90 (9,10)	65,00 (9,00)	
BMI, średnia (SD)	26,20 (5,70)	26,20 (5,70)	
Status palacza	Osoby obecnie palące papierosy, n (%)	2 208* (38,7)	2 144* (37,7)
	Osoby palące w przeszłości, średnia (SD)	44,10 (25,00)	43,70 (24,70)
Czas trwania POChP [lata], średnia (SD)	7,40 (6,20)	7,50 (6,20)	
Region geograficzny	Chorzy z: Europy/ Afryki/ Australii/ Nowej Zelandii, n (%)	3 240* (56,80)	3 196* (56,20)
	Chorzy z Ameryki Łacińskiej, n (%)	325* (5,70)	341* (6,00)
	Chorzy z Ameryki Północnej	1 363* (23,90)	1 353* (23,80)
	Chorzy z Azji	776* (13,60)	796* (14,00)
Rasa ^π	Chorzy rasy kaukaskiej	4 649* (81,50)	4 629* (81,40)
	Chorzy rasy afro-amerykańskiej	91* (1,60)	85* (1,50)
	Chorzy rasy azjatyckiej	804* (14,10)	813* (14,30)
Wartość FEV ₁ [litry], średnia (SD)	1,352 (0,481)	1,338 (0,473)	
Wartość FEV ₁ [% przewidywanej wartości], średnia (SD)	48,50 (13,80)	48,40 (13,90)	
Wartość FVC [litry], średnia (SD)	2,726 (0,843)	2,716 (0,843)	

Parametr		Badanie kliniczne	
		TIOres vs TIO	
		Badanie o akronimie TIOSPIR [^] , na podstawie referencji: Wise 2013a [2], Wise 2013b [3]	
		Grupa badana: TIOres _{5µg} N=5 705	Grupa kontrolna: TIO _{18µg} N=5 687
Wskaźnik FEV ₁ do FVC, średnia (SD)		0,501 (0,114)	0,498 (0,114)
Stopień zaawansowania POChP według GOLD, n (%) #	FEV ₁ ≥80%	17* (0,30)	11* (0,20)
	50% ≤ FEV ₁ <80%	2 744* (48,10)	2 730* (48,00)
	30% ≤ FEV ₁ <50%	2 288* (40,10)	2 258* (39,70)
	FEV ₁ <30%	571* (10,00)	620* (10,90)
Historia zaburzeń serca, n (%)	Zaburzenia rytmu serca	616* (10,80)	609* (10,70)
	Niewydolność serca, brak	5 260* (92,20)	5 249* (92,30)
	Niewydolność serca, NYHA I	183* (3,20)	154* (2,70)
	Niewydolność serca, NYHA II	228* (4,00)	245* (4,30)
	Niewydolność serca, NYHA III	29* (0,50)	34* (0,60)
	Niewydolność serca, NYHA IV	0* (0,00)	6* (0,10)
	Zawał mięśnia sercowego	337* (5,90)	347* (6,10)
	Udar	137* (2,40)	125* (2,20)
Stosowane leczenie układu oddechowego, n (%)	Choroba niedokrwienna serca/ choroba tętnic wieńcowych	856* (15,00)	893* (15,70)
	Jakiegolwiek	5 152* (90,30)	5 158* (90,70)
	Wziewne antycholinergetyki krótkodziałające \$	998* (17,50)	972* (17,10)
	Wziewne antycholinergetyki długodziałające	2 670* (46,80)	2 690* (47,30)
	Wziewni β-agoniści krótkodziałający	3 029* (53,10)	3 031* (53,30)
	Wziewni β-agoniści długodziałający \$	3 491* (61,20)	3 543* (62,30)
	Wziewne kortykosteroidy	3 354* (58,80)	3 378* (59,40)
	Doustne kortykosteroidy	245* (4,30)	267* (4,70)
	Antagoniści receptora leukotrienowego	143* (2,50)	148* (2,60)
	Mukolityki	411* (7,20)	421* (7,40)
	Terapia tlenem	222* (3,90)	239* (4,20)
	Ksantyny	879* (15,40)	881* (15,50)
	Ingibitory fosfodiesterazy typu 4	17* (0,30)	17* (0,30)
Stosowane leczenie sercowo-naczyniowe, n (%)	Jakiegolwiek	2 904* (50,90)	2 889* (50,80)
	β-blokery	804* (14,10)	830* (14,60)
	Blokery kanałów wapniowych	1 033* (18,10)	978* (17,20)
	Inhibitor konwertazy angiotensyny	1 198* (21,00)	1 149* (20,20)
	Blokery receptory angiotensyny II	662* (11,60)	631* (11,10)
	Azotany	240* (4,20)	239* (4,20)
	Kwas acetylosalicylowy	1 095* (19,20)	1 120* (19,70)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków IA. [^]W badaniu TIOSPIR analizowano 3 grupy pacjentów: grupa 1 – TIOres_{2,5µg}, grupa 2 – TIOres_{5µg}, grupa 3 – TIO_{18µg}; ponieważ zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecana dawka tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca TIOres_{2,5µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych w ramach tej grupy.

»Dane dotyczące rasy nie były zbierane we Francji; dodatkowo dla 468 osób (2,7%) brak informacji w tym zakresie. #Brak danych w tym zakresie dla 43 osób; 193 pacjentów miało FEV₁/FVC co najmniej 70% i nie zostali tutaj skategoryzowani. \$Stosowane osobno lub jako kombinacje.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do obu analizowanych grup (TIOres_{5µg} vs TIOres_{2,5µg}) są porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym.

12.4.4. Charakterystyki interwencji ocenianych we włączonym randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej

Tabela 50.
Charakterystyki interwencji we włączonym badaniu klinicznym (RCT) uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej (badanie o akronimie TIOSPIR)

Cecha	Badanie kliniczne TIOres vs TIO Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: Wise 2013a [2], Wise 2013c [4])	
	Interwencja	<u>Grupa badana</u> : tiotropium (TIOres) w postaci roztworu do inhalacji.
Forma podania	<u>TIOres</u> : wziewna, przez inhalator Respimat.	<u>TIO</u> : wziewna, przez inhalator HandiHaler.
Dawkowanie	<u>TIOres</u> : w dawce 2,5 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 5 µg), raz na dobę. <u>TIOres</u> : w dawce 1,25 µg, w dwóch rozpyleniach (łącznie 2,5 µg), raz na dobę.* <u>Placebo</u> w postaci inhalatora HandiHaler.	<u>TIO</u> : w dawce 18 µg, raz na dobę. <u>Placebo</u> w postaci inhalatora Respimat.
Stosowanie leków dodatkowych	W czasie badania o akronimie TIOSPIR dozwolone było stosowanie wszystkich klas leków stosowanych w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela jak również leków stosowanych w leczeniu innych schorzeń w tym chorób serca i arytmii. Należało zaprzestać stosowania jedynie innych leków antycholinergicznym (niebędących lekami badanymi).	
Opóźnienie lub redukcja dawki	B.d.	
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia: 835 dni.	
Okres obserwacji	2-3 lata (średnio 2,3 roku).	

*W badaniu o akronimie TIOSPIR analizowano 3 grupy pacjentów: grupa 1 – TIOres_{2,5µg}, grupa 2 – TIOres_{5µg}, grupa 3 – TIO_{18µg}; ponieważ zgodnie z ChPL Spiriva Respimat® zalecana dawka tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg, grupa otrzymująca TIOres_{2,5µg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

12.4.5. Charakterystyki punktów końcowych ocenianych we włączonym randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej

Zdefiniowanie punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie przedstawiono poniżej. Wyboru punktów końcowych dokonano w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [35]. Poniżej przedstawiono definicje tylko tych punktów końcowych, które zostały ostatecznie wybrane do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.

Tabela 51.

Zdefiniowanie punktów końcowych we włączonym badaniu klinicznym (RCT) uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej (badanie o akronimie **TIOSPIR**)

Punkt końcowy		Sposób przedstawienia wyniku	Badanie kliniczne TIOres vs TIO Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: <i>WiSe 2013a</i> [2], <i>WiSe 2013b</i> [3], <i>WiSe 2013c</i> [4])
Ocena funkcji płuc	Nateżona objętość wydechu pierwszosekundowa (wartość FEV ₁)		Definicja Nie podano definicji.
	Nateżona pojemność życiowa (FVC)		Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.
Kontrola objawów choroby	Ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS	• średnia (SD); • MD (95% CI); • znamienność statystyczna (p)	Definicja Nie oceniano w w badaniu o akronimie TIOSPIR.
	Ocena objawów choroby (duszność, kaszel oraz płwocina)		Status Brak.
	Zużycie leków ratunkowych (terapia doraźna)		Definicja Nie oceniano w w badaniu o akronimie TIOSPIR.
Ocena tolerancji wysiłku (np. 6-minutowy test marszu:6-MWD)			Status Brak.
Ocena zaostrzeń POChP (np. częstość występowania, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, wystąpienie pierwszego zaostrzenia – główny punkt końcowy badania , ciężkość)		Zmienne dychotomiczne • n (%); • HR/OR (95% CI); • RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; • znamienność statystyczna (p) Zmienne typu „time to event” przedstawione na wykresie.	Definicja Zaostrzenie POChP definiowane jako zespół dwóch lub więcej objawów oddechowych (pogorszenie duszności, kaszel, produkcja płocin, naprężenie klatki piersiowej, świszczący oddech) związanych z podstawowym POChP, trwający co najmniej 3 dni, które wymaga zmiany leczenia. W przypadku: łagodnych zaostrzeń stosowano podtrzymanie rozszerzenia oskrzeli; umiarkowanych zaostrzeń podawano antybiotyki lub glikokortykosteroidy bez konieczności hospitalizacji; ciężkich zaostrzeń stosowano antybiotyki lub glikokortykosteroidy oraz

Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyniku	Badanie kliniczne TIOres vs TIO Badanie o akronimie TIOSPiR (na podstawie referencji: <i>Wiśe 2013a</i> [2], <i>Wiśe 2013b</i> [3], <i>Wiśe 2013c</i> [4])
<p>Jakość życia pacjentów (jakość życia związana z objawami POChP; skale swoiste, np. SGRQ)</p> <p>Stożenie dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>)</p> <p>Zgony (z jakichkolwiek przyczyn) – główny punkt końcowy badania</p>	<p>• średnia (SD);</p> <p>• MD (95% CI);</p> <p>• znamienność statystyczna (p)</p>	<p>hospitalizację.</p> <p>Wystąpienie zaostżenia jest definiowane jako pierwszy zarejestrowany objaw.</p> <p>Zaostżenia, które występują w ciągu 7 dni od wcześniejszego zaostżenia są liczone jako pojedyncze zaostżenia.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Brak.</p> <p>Status Nie oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Brak.</p> <p>Status Nie oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Nie podano definicji.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p>
<p>Zgony z poszczególnych przyczyn</p>	<p>• n (%);</p> <p>• HR/OR (95% CI);</p> <p>• RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; znamienność statystyczna (p)</p>	<p>Nie podano wszystkich definicji.</p> <p>Nagły zgon sercowy – zgon występujący w ciągu 1 godziny od nagłej zmiany stanu klinicznego pacjenta bez zaobserwowania innych oczywistych, niekardiologicznych przyczyn.</p> <p>Nagły zgon – zgon występujący w ciągu więcej niż 1 godziny ale w czasie mniejszym niż 24 godziny od ostatniego momentu, kiedy pacjent był żywy oraz bez dowodów pogarszającego się stanu pacjenta.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Brak.</p> <p>Status Nie oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p>
<p>Zdarzenia / działania niepożądane ogółem</p> <p>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane</p>		<p>Nie podano definicji. Oceniano na podstawie klasyfikacji MedDra.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Nie podano definicji. Oceniano na podstawie klasyfikacji MedDra.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p>
<p>Działania niepożądane związane z zastosowanym leżeniem</p> <p>Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leżeniem (MACE)</p>		<p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane (MACE) składały się z wystąpienia: udaru, przemijającego napadu niedokrwienne, nagłego zgonu sercowego oraz zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Status Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPiR.</p> <p>Definicja Udar – jest definiowany jako ognisko</p>

Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyniku	Badanie kliniczne TIOres vs TIO Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: <i>Wise 2013a</i> [2], <i>Wise 2013b</i> [3], <i>Wise 2013c</i> [4])
Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG)		<p>neurologicznych deficytów domniemanego pochodzenia naczyniowego o nagłym początku, które trwało przez 24 godziny lub więcej lub jego wynikiem był zgon. Dodatkowo, zdarzenie które trwało <24 godzin jest traktowane jako udar, jeśli jest spowodowane interwencją terapeutyczną przez farmakologiczne lub niefarmakologiczne środki badań w obrazowaniu mózgu dostępne są dowody nowego krwotoku lub zawału. Udar jest sklasyfikowany jako: niedokrwienne lub krwotoczny lub nieznanego typu. Śmiertelny udar jest definiowany jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni od udaru.</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności – definiowany jako centralny neurologiczny deficyt o szybkim początku, który ustępuje samoistnie bez dowodów na resztkowe objawy po 24 godzinach.</p> <p>Nagły zgon sercowy – definicja podana przy zgonach z poszczególnych przyczyn.</p> <p>Zawał mięśnia sercowego – wystąpienie któregokolwiek z poniższych kryteriów: wzrost wartości biomarkerów sercowych powyżej 99 centyli górnej granicy normy wraz z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego z co najmniej jednym z objawów – objawy podmiotowe niedokrwienia mięśnia sercowego, zmiany EKG wskazujące na nowe niedokrwienie, rozwój patologicznych zębów Q w EKG, stwierdzenie w badaniu obrazowym nowego obszaru niezbytowego mięśnia sercowego lub nowej regionalnej nieprawidłowości kurczliwości serca; nagły zgon sercowy; zawał serca związany z przeszskorną interwencją wieńcową; zawał serca związany z pomostowaniem aortalno-wieńcowym; patologiczne zmiany pośmiertne ostrego zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.</p>
		<p>Status Definicja Status</p> <p>Brak</p> <p>Nie oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.</p>

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyniku	Badanie kliniczne TIOres vs TIO Badanie o akronimie TIOSPIR (na podstawie referencji: <i>Wise 2013a</i> [2], <i>Wise 2013b</i> [3], <i>Wise 2013c</i> [4])
Rezygnacje z udziału w badaniu		Definicja Status Nie podano definicji. Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.
Rezygnacje z przyjmowania leczenia		Definicja Status Nie podano definicji. Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.
Czas do wystąpienia przerwania leczenia	Zmienne typu „time to event” przedstawione na wykresie. • n (%); • OR (95% CI); • RR ((95% CI) i NNT/NNH (95% CI) w przypadku, gdy OR istotny statystycznie; • znamienność statystyczna (p)	Definicja Status Definicja Status Nie podano definicji. Nie podano definicji. Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		Definicja Status Nie podano definicji. Oceniano w badaniu o akronimie TIOSPIR.

12.5. Charakterystyki obserwacyjnych badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionym w analizie efektywności praktycznej

Tabela 52.
Charakterystyki obserwacyjnych badań klinicznych (Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010, NCT01145053)

Badanie	Charakterystyka badania / ocena w skali NOS / ocena w skali GRADE / sponsor	Kryteria włączenia i wykluczenia	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze cechy)	Charakterystyka interwencji	Oceniane punkty końcowe
Verhamme 2013 [6]	<p>Prospektywne, populacyjne, długoterminowe badanie kohortowe, dane gromadzone w bazie (rejestrze). Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci zarejestrowani w bazie IPCI (ang. <i>International Classification of Primary Care</i>); chorzy w wieku ≥ 40 lat; pacjenci z ważnymi danymi widniejącymi w bazie przez ≥ 1 rok (oznacza to, że dana praktyka współpracowała z bazą IPCI dostarczając jej dane przez ≥ 1 rok, a pacjent był zarejestrowany w praktyce przez ≥ 1 rok <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak informacji. 	<p>Kohorta początkowa (ang. <i>inception cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani na podstawie pierwszego przepisanie leku TIOres, N=2 827</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek [lata], średnia (SD): 68,15 (11,8); kobiety, n (%): 1 359 (48,1); mężczyźni, n (%): 1 468 (51,9); historia palenia: 2 180 (77,1); zdiagnozowane POChP, n (%): 2 567 (90,8); czas trwania POChP [lata], średnia (SD): 5,23 (5,0); stosowanie leków dodatkowych (pulmonologicznych), n (%): mukulityki 173 (6,1), antagoniści receptora leukotreinowego 69 (2,4), SAMA 320 (11,3), SABA 600 (21,2), LABA 1 066 (37,7), ICS 1174 (41,5), ksantany 34 (1,2). <p>TIO, N=9 226</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek [lata], średnia (SD): 	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 μg vs TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 2,5 μg (dawka nie analizowana w niniejszej analizie klinicznej) vs TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> zgony z jakiegokolwiek przyczynny; zgony z poszczególnych przyczyn. <p>Brak zdefiniowania punktów końcowych w badaniu.</p>

		<p>68,09 (11,6);</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety, n (%): 4 450 (48,2); mężczyźni, n (%): 4 776 (51,8); historia palenia: 7 132 (77,3); zdiagnozowane POChP, n (%): 8 459 (91,7); czas trwania POChP [lata], średnia (SD): 5,29 (4,8); stosowanie leków dodatkowych (pulmonologicznych), n (%): mukolityki 447 (4,8), antagoniści receptora leukotreinoowego 180 (1,9), SAMA 579 (6,3), SABA 1 597 (17,3), LABA 3 556 (38,5), ICS 3 925 (42,5), ksantany 101 (1,1). <p>Kohorta stosujących (ang. <i>prevalent user cohort</i>) – pacjenci kwalifikowani od momentu rozpoczęcia okresu obserwacji <u>TIOres</u>, N=5 181</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek [lata], średnia (SD): 68,14 (11,84); kobiety, n (%): 2 454 (47,4); mężczyźni, n (%): 2 727 (52,6); historia palenia: 4 024 (77,7); zdiagnozowane POChP, n (%): 4 755 (91,8); czas trwania POChP [lata], średnia (SD): 5,96 (4,84); stosowanie leków dodatkowych (pulmonologicznych), n (%): mukolityki 304 (5,9), antagoniści receptora leukotreinoowego 126 (2,4), SAMA 481 (9,3), SABA 1 092 (21,1), LABA 1 653 (37,9), ICS 2 137 (41,2), ksantany 	

			<p>67 (1,3). TIO, N=19 341</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek [lata], średnia (SD): 68,49 (11,53); kobiety, n (%): 9 386 (48,5); mężczyźni, n (%): 9 955 (51,5); historia palenia: 15 053 (77,8); zdiagnozowane POChP, n (%): 17 909 (92,6); czas trwania POChP [lata], średnia (SD): 5,53 (5,00); stosowanie leków dodatkowych (pulmonologicznych), n (%): mukolityki 903 (4,7), antagonisty receptora leukotreinowego 376 (4,7), SAMA 997 (5,2), SABA 3 231 (16,7), LABA 7 333 (37,9), ICS 7 961 (41,2), ksantany 196 (1,0). 		
<p>Asakura 2013 [7]</p>	<p>Prospektywne, kohortowe badanie kliniczne. Podtyp badania: IIIC. Ocena w skali NOS: niska. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni TIO przez co najmniej 12 tygodni; pacjenci z POChP; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci, którzy w ciągu poprzednich 12 tygodni doświadczili zaostrzenia POChP. 	<p>N=29 osób</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni, n (%): 29 (100); wiek [lata], mediana (zakres): 74 (61-85); siła chwytania w prawej ręce [kg], mediana (zakres): 32 (16-44); siła chwytania w lewej ręce [kg], mediana (zakres): 28 (14-42); stopień zaawansowania choroby według GOLD, n (%): I – 9 (31), II – 12 (41,4), III – 6 (20,7), IV – 2 (6,9); stosowanie leków dodatkowych, n (%): jakiegokolwiek 18 (62,1), LABA/ICS 8 (27,6), LABA 7 (24,1), ICS 4 (13,8), teofilina 4 (13,8), inne 5 (17,2). 	<p>TIO w inhalatorze HandiHaler w dawce 18 µg, podawane przez co najmniej 12 tygodni => a następnie zmiana leczenia na TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg, podawane przez 12 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); ocena nasilenia duszności w skali MRC; jakość życia (oceniana w skali VAS-8); zdarzenia niepożądane; użyteczność inhalatorów (oceniane na podstawie listy 12 kroków). <p>Brak zdefiniowania punktów końcowych w badaniu.</p>
<p>Rau-Berger 2010 [8]</p>	<p>Prospektywne, wielośrodkowe badanie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z POChP; 	<p>Charakterystyka populacji leczonej (ang. <i>treated set</i>),</p>	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia – ocena funkcji

<p>NCT00699699 [9]-[12]</p>	<p>obserwacyjne z jednym ramieniem. Podtyp badania: IVC. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Boehringer Ingelheim.</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy w ciągu ostatnich 6 tygodni nie byli leczeni za pomocą tiotropium; pacjenci wymagający leczenia długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela; świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak informacji. 	<p>analiza pełnej populacji (ang. <i>full analysis set</i>)*, N=1 280</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni, n (%): 780 (60,9); wiek [lata], średnia (SD): 65,5 (10,6); czas od wstępnej diagnozy [lata], średnia (SD): 7,5 (7,3); status palacza, n (%): osoby palące 454 (35,5), byli palące 616 (48,1), osoby nigdy niepalące 210 (16,4). <p>Charakterystyka populacji skuteczności (ang. <i>efficacy set</i>)**, N=1 230</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni, n (%): 755 (61,4); wiek [lata], średnia (SD): 65,5 (10,5); czas od wstępnej diagnozy [lata], średnia (SD): 7,5 (7,3); status palacza, n (%): osoby palące 435 (35,4), byli palące 594 (48,3), osoby nigdy niepalące 201 (16,3). 	<p>µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg). Dopuszczono możliwość brania innych leków pulmonologicznych.</p>	<p>fizycznych (na podstawie pytań z PF-10 w kwestionariuszu SF-36;</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w ogólnej ocenie klinicysty funkcjonowania fizycznego pacjenta; zgon; zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); rezygnacje z przyjmowania leczenia. <p>Brak zdefiniowania punktów końcowych w badaniu.</p>
<p>NCT01145053 [13]-[15]</p>	<p>Prospektywne, badanie obserwacyjne z jednym ramieniem, dane gromadzone w bazie (rejestrze). Podtyp badania: IVA. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Boehringer Ingelheim</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym POChP; pacjenci zarejestrowani w bazie po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem TIOres; chorzy, którzy będą leczeni długoterminowo; pacjenci w wieku co najmniej 15 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak specyficznych kryteriów wykluczenia; pacjenci z nadwrażliwością na bromek tiotropium, atropine lub jej pochodne. 	<p>N=341</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek [lata], średnia (SD): 73,6 (9,0); kobiety, n (%): 47 (13,8); mężczyźni, n (%): 294 (86,2). 	<p>TIOres w inhalatorze Respimat w dawce 5 µg (2 rozpylenia, każde po 2,5 µg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); skuteczność terapii – oceniana na podstawie obserwacji pacjenta, wyników FEV₁ oraz objawów klinicznych; ocena objawów choroby (częstość kaszlu; ilość płwocin – oceniana w skali od 1 do 4 przez pacjenta, gdzie 1 to brak, 2 to nieznaczna, 3 to nieznacznie więcej, 4 bardzo dużo, duszności – oceniane w



					<p>skali od 1 do 6 przez pacjenta, gdzie 1 to brak duszności i problemów z codzienną aktywnością, 2 to pomimo duszności pacjent może się poruszać jak inne osoby w tym samym wieku oraz nie ma problemów z codzienną aktywnością, 3 to może szybko chodzić przez krótki czas, ale ma problemy z aktywnością w porównaniu do innych osób w podobnym wieku, 4 to może normalnie się poruszać, powoli wchodzić po schodach, ale szybkie poruszanie się jest trudne, 5 to może powoli chodzić w okolicy ale pojawiają się duszności, 6 to w związku z poważnymi dusznościami cały dzień odpoczywa w domu; sen w nocy – oceniany w skali od 1 do 5 przez pacjenta, gdzie 1 to płwociny i kaszel prawie go nie budzi, 2 to płwociny i kaszel tylko raz go obudziły, 3 to płwociny i kaszel obudziły go 2-3 razy, 4 to płwociny i kaszel obudziły go 4-6 razy, 5 to płwociny i kaszel budzą go całą noc);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane [główny punkt końcowy badania]; • działania niepożądane związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);
--	--	--	--	--	---

Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)

					<ul style="list-style-type: none"> • rezygnacje z badania; • rezygnacje z przyjmowania leczenia.
--	--	--	--	--	--

W tabeli powyżej w przypadku punktów końcowych pogrubiono te, które będą analizowane w ramach niniejszej analizy. Wyboru punktów końcowych dokonano w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [35].

Treated set* – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TI0res; *full analysis set* – pacjenci z populacji leczonej ze zdiagnozowanym POChP. *Efficacy set* – pacjenci analizy pełnej populacji, u których na początku badania raz w 6 tygodniu wartość funkcji fizycznych wynosiła 10. ^Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków. \$W badaniu nie podano definicji tego punktu końcowego.

12.6. Ocena randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad

Tabela 53.
Ocena randomizowanego badania klinicznego o akronimie **TIOSPIR** w skali **Jadad**

Pytanie	Badanie kliniczne/ liczba punktów	
	Badanie o akronimie TIOSPIR	
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	

12.7. Ocena badań obserwacyjnych w skali NOS

Tabela 54.
Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie **NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE** (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną)

Pytanie		Punkt (^)		
		Verhamme 2013	Asakura 2013	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp. Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		*
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	
	Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik): rodzaj schorzenia – POChP, rodzaj przyjmowanego leczenia TIOres lub TIO	*	*

Pytanie		Punkt (^)		
		Verhamme 2013	Asakura 2013	
Wyniki	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
Brak informacji				

^według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

12.8. Badania nieopublikowane

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania (do dn. 04.08.2014 r.) na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov zidentyfikowano łącznie 70 rekordów. W tabeli poniżej opisano (skrótowo) poszczególne zidentyfikowane na stronie rejestru badań klinicznych próby.

Tabela 55.
Badania nieopublikowane

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT00699699	Zakończone	Obserwacyjne	TIOres	Uwzględnione, opisane w rozdziale 7 (referencja do badania Rau-Berger 2010).
NCT01785433	Zakończone	Farmakokinetyka	TIOres vs TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe).
NCT01810692	Zakończone	Obserwacyjne	TIOres vs Hirobriz®/Oslir®/Onbrez® Breezhaler®	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
NCT00981851	Zakończone	RCT	TIOres + SAL vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (terapia skojarzona)
NCT01693003	Zakończone	RCT	TIOres vs IND	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
NCT01036763	Zakończone	Obserwacyjne	TIOres/TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (wyniki podano łącznie dla obu interwencji).

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT01727024	Rekrutacja	RCT	TIOres vs IND	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01727024 (protokół)			
NCT01179347	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179347 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179347 (wyniki)			
NCT01340209	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01340209 (protokół)			
NCT00737100	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00737100 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00737100 (wyniki)			
NCT01172808	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo vs SALM	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01172808 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01172808 (wyniki)			
NCT01172821	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo vs SALM	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01172821 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01172821 (wyniki)			
NCT01694771	Zakończone	RCT	TIO vs placebo vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01694771 (protokół)			
NCT01316380	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01316380 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01316380 (wyniki)			
NCT01696058	Zakończone	RCT	TIO vs placebo vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01696058 (protokół)			
NCT01257230	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01257230 (protokół)			
NCT00292448	Zakończone	RCT	TIOres vs TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (za krótki okres obserwacji – 4 tygodnie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00292448 (protokół)			
NCT00387088	Zakończone	Obserwacyjne	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00387088 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00387088 (wyniki)			
NCT00240435	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo vs IPR	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00240435 (protokół)			
NCT00239473	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo vs IPR	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00239473 (protokół)			

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT01634113	Rekrutacja	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01634113 (protokół)			
NCT01040689	Zakończone	RCT	TIO vs placebo vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01040689 (protokół)			
NCT01040728	Zakończone	RCT	TIO vs placebo vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01040728 (protokół)			
NCT01431287	Zakończone	RCT	TIOres vs TIOres + OLO vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287 (protokół)			
NCT01431274	Zakończone	RCT	TIOres vs TIOres + OLO vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431274 (protokół)			
NCT00281567	Zakończone	RCT	TIOres vs TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (za krótki okres obserwacji – 4 tygodnie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00281567 (protokół)			
NCT01152450	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01152450 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01152450 (wyniki)			
NCT00239447	Zakończone	RCT	TIOres vs TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (za krótki okres obserwacji – 4 tygodnie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00239447 (protokół)			
NCT01126437	Zakończone	RCT	TIOres vs TIO	Uwzględnione, opisane w rozdziale 6 (referencja do badania <i>TIOSPIR</i>).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126437 (protokół)			
NCT00168831	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00168831 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168831 (wyniki)			
NCT00168844	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00168844 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168844 (wyniki)			
NCT01309139	Zakończone	RCT	TIOres/BI 54903 vs TIOres + BI 54903	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja, zdrowi ochotnicy, nieadekwatne punkty końcowe).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01309139 (protokół)			
NCT01222533	Zakończone	Farmakokinetyka	TIOres vs TIO vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01222533 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01222533 (wyniki)			
NCT00776984	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00776984 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00776984 (wyniki)			

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT00772538	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00772538 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00772538 (wyniki)			
NCT01634139	Rekrutacja	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01634139 (protokół)			
NCT01634152	Rekrutacja	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01634152 (protokół)			
NCT01277523	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01277523 (protokół)			
NCT00528996	Zakończone	RCT	BEA 2180 BR vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00528996 (protokół)			
NCT02006732	Rekrutacja	RCT	TIOres + OLO vs TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02006732 (protokół)			
NCT01964352	Rekrutacja	RCT	TIOres + OLO vs TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01964352 (protokół)			
NCT01233284	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01233284 (protokół)			
NCT01703845	Zakończone	RCT	TIOres (wysoka dawka) + OLO vs TIOres (niska dawka) + OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01703845 (protokół)			
NCT01536262	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (wysoka dawka) vs TIOres + OLO (niska dawka) vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01536262 (protokół)			
NCT01122680	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01122680 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01122680 (wyniki)			
NCT01383499	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01383499 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01383499 (wyniki)			
NCT00696020	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (BI1744) vs TIOres	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00696020 (protokół)			
NCT01040403	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (BI1744) vs OLO (BI1744) + placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01040403 (protokół)			

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
NCT01559116	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (BI1744) vs TIOres vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01559116 (protokół)			
NCT01533935	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (BI1744) vs TIOres vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01533935 (protokół)			
NCT01533922	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (BI1744) vs TIOres vs OLO	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01533922 (protokół)			
NCT01525615	Zakończone	RCT	TIOres + OLO (wysoka dawka) vs TIOres + OLO vs OLO + placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525615 (protokół)			
NCT01969721	Rekrutacja	RCT	TIOres (niska dawka) + OLO vs TIOres (wysoka dawka) + OLO vs FLU (niska dawka) + SALM vs FLU (wysoka dawka) + SALM	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01969721 (protokół)			
NCT01696071	Zakończone	RCT	TIOres w dwóch dawkach	Niespełnia kryteriów włączenia (inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01696071 (protokół)			
NCT01837927	Zawieszone	RCT	TIOres vs GLI	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01837927 (protokół)			
NCT00720499	Zakończone	RCT	TIOres vs BI1744	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00720499 (protokół)			
NCT00350207	Zakończone	RCT	TIOres vs SALM vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00350207 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00350207 (wyniki)			
NCT02066298	Jeszcze nie rekrutuje	RCT	TIOres vs MOM vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02066298 (protokół)			
NCT00128440	Zakończone	RCT	TIOres vs BEA 2180 BR vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00128440 (protokół)			
NCT02030535	Trwające, brak rekrutacji	RCT	TIOres + OLO vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02030535 (protokół)			
NCT02085161	Rekrutacja	RCT	TIOres + OLO vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02085161 (protokół)			
NCT00365560	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator, inne wskazanie).
	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00365560 (protokół)			
NCT00122434	Zakończone	RCT	TIOres vs BEA 2180 BR vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (inny komparator).

ID badania	Status	Rodzaj badania	Porównanie	Komentarz
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00122434 (protokół)
NCT01388166	Zakończone	Obserwacyjne	TIO	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01388166 (protokół)
NCT01145053	Zakończone	Obserwacyjne	TIOres	Uwzględnione, opisane w rozdziale 7.
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01145053 (protokół) http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01145053 (wyniki)
NCT01937390	Rekrutacja	Obserwacyjne	TIOres + IND	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01937390 (protokół)
NCT02173769	Rekrutacja	Obserwacyjne	TIOres + OLOres lub TIO+ OLOres	Niespełnia kryteriów włączenia (inna interwencja – terapia skojarzona).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173769 (protokół)
NCT02175342	Zakończone	RCT	TIOres vs TIO vs placebo	Dot. oceny właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Niespełnia kryteriów włączenia (za krótki okres obserwacji – 3 tygodnie).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175342 (protokół)
NCT02172560	Zakończone	Obserwacyjne (retrospektywne)	TIOres	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatne punkty końcowe).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172560 (protokół)
NCT02172534	Zakończone	RCT	TIOres vs placebo	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna populacja).
				http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172534 (protokół)

SAL – salbutamol. IND – indakaterol. SALM – salmeterol. OLO – olodoterol. IPR – ipratropium. FLU – flutikazon. GLI – glikopironium. MOM – mometazon.

12.9. Tabelki dodatkowe

Tabela 56.
Opis arkusza skali Jadad

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

Tabela 57.
Kryteria oceny jakości danych według wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
<p>¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p>²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p>³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p>⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki</p>

Tabela 58.
Ocena nasilenia duszności w skali MRC

Punktacja	Opis
1	Duszność występuje tylko przy dużym wysiłku fizycznym.
2	Zadyszka przy szybkim marszu lub wchodzeniu na niewielkie wzniesieni.
3	Z powodu duszności chory chodzi po płaskim terenie wolniej niż rówieśnicy lub idąc w swoim tempie, musi się zatrzymywać dla "nabrania tchu".
4	Chory zatrzymuje się z powodu duszności po przejściu ok. 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie.
5	Z powodu duszności chory nie opuszcza domu lub odczuwa duszność przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

Tabela 59.
Ocena jakości życia

Skala	Opis
SGRQ*	<p>To kwestionariusz, który analizuje wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez chorych zwłaszcza na POChP i astmę. Kwestionariusz składa się z 3 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • część 1 – poddaje analizie dolegliwości takie jak odkaszczanie wydzielin, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności; • część 2 – dotyczy aktywności fizycznej, w szczególności jej ograniczenia wynikającego z obecności choroby; • część 3 – analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie.
SF-36*	Składa się z 36 pytań. Kwestionariusz poddaje analizie w 8-stopniowej skali profil funkcjonalny zdrowia i dobrego samopoczucia, jak również ocenę psychometryczną opartą na fizycznym i psychicznym stanie zdrowia respondenta.
VAS**	To wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

*<http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf>. ** <http://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/08-2009/10%20%20QOL.pdf>.

Tabela 60.
Ocena objawów choroby (ilość płwocin, duszności)

Ocena	Opis
Ilość płwocin	Oceniana w skali od 1 do 4 przez pacjenta, gdzie: 1 to brak, 2 to nieznaczna, 3 to nieznacznie więcej, 4 bardzo dużo.
Duszności	Oceniane w skali od 1 do 6 przez pacjenta, gdzie: 1 to brak duszności i problemów z codzienną aktywnością, 2 to pomimo duszności pacjent może się poruszać jak inne osoby w tym samym wieku oraz nie ma problemów z codzienną aktywnością, 3 to może szybko chodzić przez krótki czas, ale ma problemy z aktywnością w porównaniu do innych osób w podobnym wieku, 4 to może normalnie się poruszać, powoli wchodzić po schodach, ale szybkie poruszanie się jest trudne, 5 to może powoli chodzić w okolicy ale pojawiają się duszności, 6 to w związku z poważnymi dusznościami cały dzień odpoczywa w domu.

12.10. Formularz ekstrakcji danych

12.10.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)

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

12.10.2. Charakterystyki badań klinicznych – 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:

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

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru		Końcowa wartość parametru		Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
				średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]				

13. PIŚMIENICTWO

13.1. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej

Przeгляdy systematyczne

- [1] Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Evangelopoulou Ei wsp. Comparative mortality risk of tiotropium administered via handihaler or respimat in COPD patients: Are they equivalent? *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 May 16. pii: S1094-5539(14)00048-0. doi: 10.1016/j.pupt.2014.04.009. [Epub ahead of print].

13.2. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej

Badanie RCT o akronimie TIOSPIR: TIOres vs TIO (efektywność kliniczna)

- [2] Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
- [3] Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1491-501 [suplement].
- [4] Wise RA, Anzueto A, Calverley P i wsp. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013 Apr 2;14:40. doi: 10.1186/1465-9921-14-40.
- [5] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126437> (stan na: sierpień 2014 r.).

Badania obserwacyjne (efektywność praktyczna)

Verhamme 2013

- [6] Verhamme KM, Afonso A, Romio S i wsp. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013 Sep;42(3):606-15.

Asakura 2013

- [7] Asakura Y, Nishimura N, Maezawa K i wsp. Effect of switching tiotropium HandiHaler® to Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013 Feb;26(1):41-5.

Rau-Berger 2010

- [8] Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Oct 10;5:367-73.
- [9] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699699> (protokół), (stan na: sierpień 2014 r.).
- [10] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00699699> (wyniki), (stan na: sierpień 2014 r.).
- [11] http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_U09-2544.pdf (stan na: sierpień 2014 r.).
- [12] http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.426_literature.pdf (stan na: sierpień 2014 r.).

NCT01145053

- [13] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01145053> (protokół), (stan na: sierpień 2014 r.).
- [14] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01145053> (wyniki), (stan na: sierpień 2014 r.).
- [15] http://trials.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.463_U12-2679-01.pdf (stan na: sierpień 2014 r.).

13.3. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w ramach analizy efektywności klinicznej

ChPI

- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® [dostarczone przez Zamawiającego].

FDA

- [17] <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm194083.pdf> (stan na: sierpień 2014 r.).

PSUR

- [18] Boehringer Ingelheim. Periodic Safety Update Report 10Oct 2008 to 09Oct 2011 [dostarczone przez Zamawiającego].

Badania wtórne

- [19] Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 26;3:CD010844.
- [20] Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013 Jan;68(1):48-56.
- [21] Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7:CD009285.
- [21A] Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 21;7:CD009285.
- [22] IQWiG. Tiotropiumbromid bei COPD. [Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012.
- [23] Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Jun 14;342:d3215.
- [24] Hodder R, Pavia D, Lee A, Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:245-51.

13.4. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych oraz metodyce analizy efektywności klinicznej

- [25] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
- [26] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
- [27] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
- [28] Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
- [29] Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- [30] Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods.* 2006 Jun; 11(2):193-206.
- [31] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
- [32] 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.
- [33] 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.).
- [34] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

- [35] Wiśniewska N, Kaczanowska M, Pieniążek I, Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).
- [36] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc (stan na: sierpień 2014 rok).
- [37] Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82 (3): 227-263.
- [38] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (stan na: sierpień 2014r.).
- [39] Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) w opiece lekarza rodzinnego. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82 (supl,2):11-21.

13.5. Publikacje wykluczone (po pełnym tekście) z analizy efektywności klinicznej

Przeglądy systematyczne dotyczące porównania TIOres z innym komparatorem (np. placebo) nie nadające się do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa

- [40] Braido F, Baiardini I, Cazzola M i wsp. Long-acting bronchodilators improve Health Related Quality of Life in patients with COPD. Respir Med 2013;107(10):1465-80 [dotyczy jakości życia; porównanie m.in. TIOres vs placebo].
- [41] Cope S, Donohue JF, Jansen JP i wsp. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD--a network meta-analysis. Respir Res 2013;14:100-118 [dotyczy wartości FEV₁, jakości życia; porównanie m.in. TIOres vs placebo].

Badania wtórne, pierwotne dotyczące porównania TIOres względem TIO z zakrótym okresem obserwacji i/lub leczenia (<12 tygodni)

- [42] Caillaud D, Le MC, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2(4):559-65.
- [43] Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. Respir Med 2010 Feb;104(2):228-36.
- [44] Von Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL i wsp. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Respiratory Medicine 2009;103:22-9.
- [45] Ram FS, Carvallho CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:129-39.

Publikacje dotyczące innej interwencji – np. tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (TIO), porównanie z innym komparatorem

- [46] Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Menjoge SS, Kesten S. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. Respir Med. 2006 Sep;100(9):1495-503.
- [47] Jara M, Lanes SF, Wentworth C 3rd, May C, Kesten S. Comparative safety of long-acting inhaled bronchodilators: a cohort study using the UK THIN primary care database. Drug Saf. 2007;30(12):1151-60.
- [48] Berger WE, Nadel JA. Efficacy and safety of formoterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2008;102(2):173-88.
- [49] Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JW, Herings RM. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. Respir Med 2007 Jul;101(7):1398-405.
- [50] Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients? Results of a meta-analysis. BMC Pulm Med. 2010; 10: 50-57.
- [51] Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P i wsp. Insomnia in patients with COPD. Sleep 2012;35(3):369-75.
- [52] Celli B, Decramer M, Leimer I i wsp. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010 Jan;137(1):20-30.
- [53] Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO i wsp. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2012;13:15.

- [54] Cooper CB, Anzueto A, Decramer M i wsp. Tiotropium reduces risk of exacerbations irrespective of previous use of inhaled anticholinergics in placebo-controlled clinical trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:269-75.
- [55] Di MM, Agabiti N, Bauleo L i wsp. Use Patterns of Long-acting Bronchodilators in Routine COPD Care: The OUTPUT Study. *COPD* 2013 Oct 3.
- [56] Di MM, Bauleo L, Agabiti N i wsp. Persistence and appropriateness of COPD drug treatment in a real-world setting: The OUTPUT study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:473.
- [57] Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW i wsp. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2008;300(20):2407-16.
- [58] Dunn LJ, Buhl R, Lassen C i wsp. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Chest* 2010;138(4).
- [59] D'Urzo AD, Jugovic P, Jhirad R, Bouchard J. Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Fam Physician* 2012 Aug;58(8):848-9.
- [60] Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kanda S i wsp. Comparison of efficacy of long-acting bronchodilators in emphysema dominant and emphysema nondominant chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:219-27.
- [61] Gauhar U, Dransfield M, Cooper JA. Sequential comparison of tiotropium to high-dose ipratropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a practice setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:391-5.
- [62] Gershon A, Croxford R, Calzavara A i wsp. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013 Jul 8;173(13):1175-85.
- [63] Gershon AS, Wang L, To T i wsp. Survival with tiotropium compared to long-acting Beta-2-agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2008 Aug;5(4):229-34.
- [64] Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:253-63.
- [65] Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010 Dec;19(4):315-25.
- [66] Kato M, Komamura K, Kitakaze M. Tiotropium, a novel muscarinic M3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. *Circ J* 2006 Dec;70(12):1658-60.
- [67] Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:56.
- [68] Kozma CM, Paris AL, Plauschinat CA i wsp. Comparison of resource use by COPD patients on inhaled therapies with long-acting bronchodilators: a database study. *BMC Pulm Med* 2011;11:61.
- [69] Laforest L, Licaj I, Devouassoux G i wsp. Factors associated with early adherence to tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2013 Feb;10(1):11-8 **[brak informacji o rodzaju interwencji czy TIOres czy TIO]**.
- [70] Lee TA, Wilke C, Joo M i wsp. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009 Aug 10;169(15):1403-10.
- [71] Loke YK, Singh S. Risk of acute urinary retention associated with inhaled anticholinergics in patients with chronic obstructive lung disease: Systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4(1):19-26.
- [72] Loke YK, Singh S. Risks associated with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: Overview of the evidence to date. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(3):123-31.
- [73] Maltais F, Dennis N, Chan CK. Rationale for earlier treatment in COPD: a systematic review of published literature in mild-to-moderate COPD. *COPD*. 2013 Feb;10(1):79-103.
- [74] Mamary AJ, Criner GJ. Tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2009 Jun;3(3):211-20.
- [75] Neyt M, Bruel A, Gailly J, Thiry N, Devriese S. Tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease health technology assessment. *Health Technology Assessment Database* 2009.
- [76] Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H i wsp. Effects of inhaled tiotropium on left ventricular diastolic function in chronic obstructive pulmonary disease patients after pulmonary resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18(3):206-11.
- [77] Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J i wsp. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7.
- [78] Pukhta MA, Ashai ZA, Shah MA i wsp. A preliminary randomized open labeled comparative analysis of efficacy & safety of inhaled tiotropium and tiotropium plus formoterol in COPD. *JK Science* 2010;12:27-30.
- [79] Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C i wsp. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest* 2013 Mar;143(3):711-9.
- [80] Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ i wsp. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009 Oct;103(10):1421-9.
- [81] Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008 May;133(5):1079-87.
- [82] Rossi A, Khirani S, Cazzola M. Long-acting (beta)2-agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease: Efficacy and safety. *Int J COPD* 2008;3(4):521-9.
- [83] Santus P, Di Marco F. Safety and pharmacological profile of tiotropium bromide. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 May;8(3):387-95.
- [84] Schiegel A. Chronic obstructive pulmonary disease: Tiotropium bromide - Effective long-term therapy. *Med Monatsschr Pharm* 2009;32(6):229-30.

- [85] Schweiger TA. Present and prospective therapeutic regimens for COPD. *Clin Med Insights Ther* 2012;4:113-30.
- [86] Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ i wsp. Effect of (beta) blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342(7806).
- [87] Shukla VK, Chen S, Boucher M i wsp. Long-acting beta2 agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness. *Health Technology Assessment Database* 2006;54.
- [88] Sindi A, McIvor A. The use of inhaled anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease: Is there cause for concern? A review of evidence from clinical trials. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(1-2):74-9.
- [89] Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008 Sep 24;300(12):1439-50.
- [90] Stephenson A, Seitz D, Bell CM i wsp. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med* 2011 May 23;171(10):914-20.
- [91] Tran K, Nkansah E. Tiotropium for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment Database* 2009.
- [92] Troosters T, Weisman I, Dobbels F i wsp. Assessing the Impact of Tiotropium on Lung Function and Physical Activity in GOLD Stage II COPD Patients who are Naive to Maintenance Respiratory Therapy: A Study Protocol. *Open Respir Med J* 2011;5:1-9.
- [93] Ueda K, Tanaka T, Hayashi M, Hamano K. Role of inhaled tiotropium on the perioperative outcomes of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Feb;58(1):38-42.
- [94] Utens CMA, Goossens LMA, Smeenk FWJM i wsp. Early assisted discharge with generic community nursing for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: Results of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012;2(5).
- [95] Vaart H, Postma DS, Grevink R i wsp. Bronchodilation improves endurance but not muscular efficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2011;6:229-35.
- [96] Vacca G, Randerath WJ, Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respir Res* 2011;12:24.
- [97] Van Dijk WD, Scheepers PTJ, Cremers R i wsp. A method to study the effect of bronchodilators on smoke retention in COPD patients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011 Feb 10;12:37.
- [98] Van Dijk WD, Van Den Bernt L, Van WC. Megatrials for bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment: Time to reflect. *J Am Board Fam Med* 2013;26(2):221-4.
- [99] Welte T. Optimising treatment for COPD - New strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract* 2009;63(8):1136-49.
- [100] Wu Q, Li G, Lei WI, Zhou X. The efficacy and safety of tiotropium in Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2009 Jul;14(5):666-74.
- [101] Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y i wsp. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2012 Jul;40(1):122-32.
- [102] Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011 Apr;56(4):477-87.
- [103] Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Sep;9(5):783-92.
- [104] Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, i wsp. Describing drivers of and barriers to persistence with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-methods approach. *Int J Pharm Pract*. 2014 Jun 17. doi: 10.1111/ijpp.12129. [Epub ahead of print]. **[brak informacji o rodzaju interwencji czy TIOres czy TIO]**.
- [105] Rottenkolber M, Rottenkolber D, Fischer R, i wsp. Inhaled beta-2-agonists/muscarinic antagonists and acute myocardial infarction in COPD patients. *Respir Med*. 2014 Jun 5. pii: S0954-6111(14)00201-7.

Publikacje bedace artykulami pojadlowymi lub wvtvcznymi

- [106] Alfageme M, I, Nunez NR, Sanchez MM, Borrego JG. Anticholinergic agents. *Arch Bronconeumol* 2007;43(SUPPL4): 3-10.
- [107] Alifano M, Cuvelier A, Delage A i wsp. Treatment of COPD: From pharmacological to instrumental therapies. *Eur Respir Rev* 2010;19(115):7-23.
- [108] Bailey WC. What's ahead for COPD therapy? *Adv Stud Med* 2003;3(5 B):S416-S419.
- [109] Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease (bullet) 12: New treatments for COPD. *Thorax* 2003;58(9):803-8.
- [110] Bateman ED. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con. *Eur Respir J* 2013 Sep;42(3):590-3.
- [111] Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro. *Eur Respir J* 2013 Sep;42(3):584-9.
- [112] Cazzola M. How to obtain maximal bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Hot Topics in Respiratory Medicine* 2010; (12), 13-23.

- [113] Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today* 2012;48(12):785-94.
- [114] Celli BR. What is the best pharmacological treatment to prevent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(4):172-4.
- [115] Chazan R. [Theoretical and clinical aspects of tiotropium application as a first line therapy in stable state of all stages of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pol Merkur Lekarski* 2011 Nov;31(185):292-8.
- [116] Dres M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir Actual* 2012;4(7):697-702.
- [117] Gunawardena KA, Gullstrand H, Perrett J. Pharmacokinetics and safety of AZD9668, an oral neutrophil elastase inhibitor, in healthy volunteers and patients with COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(4):288-304.
- [118] Kostikas K, Loukides S. Evidence of efficacy during 10 years of use of tiotropium in COPD. *Hot Topics in Respiratory Medicine* 2013, 7-12.
- [119] Reid DJ, Pham NT. Emerging therapeutic options for the management of COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013;7(1):7-15.
- [120] Restrepo RD. A stepwise approach to management of stable COPD with inhaled pharmacotherapy: A review. *Respir Care* 2009;54(8):1058-81.
- [121] Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD i wsp. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J COPD* 2008;3(3):371-84.
- [122] Russell R, Bafadhel M. Respimat vs HandiHaler: A lesson in asking the right question. *Prescriber* 2014;25(3):7-8.
- [123] Santus P, Di MF, Rađovanovic D, Centanni S. Tiotropium: what came after the UPLIFT study. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Mar;13(4):613-8.
- [124] Scullion JE. The development of anticholinergics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(1):33-40.
- [125] Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:203-23.
- [126] Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:49-55.
- [127] Sinden NJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease: An update of treatment related to frequently associated comorbidities. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1(2):43-57.
- [128] Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013 Jan;68(1):114-6.
- [129] Smetana GW, Sillman JS. Update in new medications for primary care. *J Gen Intern Med* 2011;26(4):427-32.
- [130] Smith H. A review of bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *SA Pharm J* 2013;80(7):9-12.
- [131] Solanes G, I, Casan CP. Causes of death and prediction of mortality in copd. *Arch Bronconeumol* 2010;46(7):343-6.
- [132] Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014 Jan;20(1):73-86.
- [133] Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: A modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart* 2012;98(14):1055-62.
- [134] Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interventions Aging* 2014;9:23-30.
- [135] Tashkin DP. The role of tiotropium in the hospital management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2008 Dec;53(12):1657-9.
- [136] Tashkin DP. Tiotropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pract* 2013;10(2):141-55.
- [137] Valente S, Pasciuto G, Bernabei R, Corbo GM. Do we need different treatments for very elderly COPD patients? *Respiration* 2010;80(5):357-68.
- [138] Vincken W. An update on bronchodilator treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Ann Respir Med* 2011;1(2).
- [139] Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TAR. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40(6):1545-54.
- [140] Wood-Baker R, Cochrane B, Naughton MT. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive pulmonary disease: The impact of bronchodilator treatment. *Intern Med J* 2010;40(2):94-101.
- [141] Yohannes AM, Connolly MJ, Hanania NA. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:117-25.
- [142] Owen K. Regulatory toxicology considerations for the development of inhaled pharmaceuticals. *Drug Chem Toxicol.* 2013 Jan;36(1):109-18.

Publikacje, w których wyniki przedstawiono łącznie dla TIOres i TIO

- [143] Satoh H, Kagohashi K, Ohara G i wsp. Use of tiotropium in patients with COPD aged 80 years and older. *Exp Ther Med* 2013 Apr;5(4):997-1000.

Publikacje dotyczące porównania ogółem długodziałających antycholinergików oraz długodziałających beta2mimetyków

- [144] Gershon A, Croxford R, To T i wsp. Comparison of inhaled long-acting β -agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):583-92.

Publikacje w formie komentarzy autorów do badań/ przeglądów lub alertu do badania

- [145] Anthonisen NR. Tiotropium and the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007 Nov;14(8):460-2.
- [146] Black P. Tiotropium - Lessons from recent studies. *Respirology* 2009;14(5):623-4.
- [147] Cates CJ. Safety of tiotropium. *BMJ* 2011;342:d2970.
- [148] Hodgin KE, Maloney JP. Risk of major adverse cardiovascular events with inhaled anticholinergics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2009 Mar 25;301(12):1224-6.
- [149] Jenkins CR. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2014 Jan 30;370(5):482-3.
- [150] Montuschi P. Drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem* 2013;20(12):1461-3.
- [151] Restrick L, Stern M, Baxter N. Tiotropium versus salmeterol in COPD. *N Engl J Med* 2011 Jun 30;364(26):2552-4.
- [152] Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):186.
- [153] Stanbrook MB. Review: Inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD. *Evid -Based Med* 2009;14(2):42-3.
- [154] Wise RA. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2014 Jan 30;370(5):482.
- [155] No authors listed. Increased risk of death with tiotropium mist inhaler. *Drug Ther Bull* 2011;49(8):89.
- [156] Meyer CN. Use of tiotropium Respimat versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1816-1818.
- [157] <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/mortality-associated-tiotropium-mist-inhaler-critical-appraisal-authors-se>.

Publikacje wykluczone ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu

- [158] Haag M, Verhamme K, Afonso A i wsp. Tiotropium use and the risk of cerebrovascular events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:S10.
- [159] Simonet Aineto PJ. Tiotropium treatment can improve the quality of life and delays exacerbations in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *FMC Formacion Med Continuada Aten Prim* 2010;17(5):355.
- [160] Melani AS, Cinti C, Neri M. An up-to-date on tiotropium in the Respimat(registered trademark) year. *Rass Patol Appar Respir* 2011;26(6):278-84.

Dane opublikowane w formie abstraktu

- [161] Afonso A, Verhamme KMC, van NC i wsp. Tiotropium and severe COPD exacerbations-comparisons with long-acting (beta)2-mimetics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:S191.
- [162] Anzueto A, Wise R, Pledger G i wsp. The tiotropium safety and performance in Respimat (TIOSPIR) trial: Bronchodilator efficacy in a spirometry substudy. *Chest* 2013;144(4).
- [163] Bijl D. Inhaled anticholinergics and acute urine retention. *Geneesmiddelenbulletin* 2011;45(9):105-6.
- [164] Caillaud D, Merre C, Martinat Y i wsp. Dose response to tiotropium administered via the respimat soft mist inhaler (SMI) to patients with COPD [Abstract]. *European respiratory journal* 2006;28:318s.
- [165] Nishimura N, Asakura Y, Jinta T i wsp. Therapeutic Effect Of Switching Tiotropium Handihaler To Respimat Soft MistTM; Inhaler In The Patients With COPD: The Difference Of Adverse Events And Adherence To Manipulations Between Inhaler Devices [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:A1604.
- [166] Shan S. The study on improving sleep hypoxemia by three drugs of different mechanisms in patients with obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:113-4.
- [167] Verhamme KMC, Afonso AS, Romio S i wsp. Increased risk of mortality in COPD patients using tiotropium respimat vs tiotropium handihaler, http://www.ers-education.org/ersMade/abstract_print_12/files/Abstract_book_2012.pdf.
- [168] Wise R, Anzueto A, Calverley P i wsp. TIOSPIR®: Large scale trial of tiotropium Respimat® vs HandiHaler® (HH) in patients (pts) with COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, 2013 Sept 7 11, Barcelona, Spain 2013;42:142s.
- [169] Wise R, Anzueto A, Cotton D i wsp. Safety and efficacy of Tiotropium Respimat versus HandiHaler in COPD: the TIOSPIR trial [Abstract]. *7th International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) World Conference Athens 21 - 24 May, 2014, 2014*, <https://www.theipcr.org/download/attachments/12386312/OR+006.pdf?version=1&modificationDate=1399895557000> (stan na: sierpień 2014 r.)
- [170] Bouloukaki I, Mermigkis C, Giannadaki K i wsp. Tiotropium Respimat soft mist inhaler versus Handihaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD [Abstract]. *7th International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) World Conference Athens 21 - 24 May, 2014, 2014*.
- [171] Dilokthornsakul P, Lin FJ, Lee TA. The association between tiotropium use and cardiac arrhythmia hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease using a self-controlled case series design. *Value in Health* 2014 17:3 (A169).
- [172] Dranitsaris G, Schmitz S, Adunlin G, Lindner L, Rea R. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A rare events meta analysis of clinically relevant adverse events. *Value in Health* 2014 17:3 (A172).

Badania przeprowadzone na zwierzętach

- [173] Ogoda M, Niiya R, Koshika T, Yamada S. Comparative characterization of lung muscarinic receptor binding after intratracheal administration of tiotropium, ipratropium, and glycopyrrolate. *J Pharmacol Sci* 2011;115(3):374-82.
- [174] Oh NM, Oh KT, Youn YS i wsp. Development of tiotropium inhalation formulations for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharma Invest* 2013;43(1):71-4.

Jezyk publikacji inny niż: polski, angielski, niemiecki, francuski

- [175] Musil J. Role of inhaled anticholinergics in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Klin Farmakol Farm* 2010;24(2):75-9 [czeski].
- [176] Osztoivits J, Feher J. [Safety of tiotropium therapy in chronic obstructive lung diseases (COPD)]. *Orv Hetil* 2010 May 2;151(18):749-50 [węgierski].
- [177] Bijl D. Tiotropium in COPD and risk of death. *Geneesmiddelenbulletin* 2014 48:3 (34-35) [holenderski].

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy	19
Tabela 2. Publikacje włączone w ramach analizy efektywności klinicznej.....	29
Tabela 3. Skrócona charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do porównawczej analizy efektywności klinicznej TIOres vs TIO (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	34
Tabela 4. Natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁); TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	36
Tabela 5. Jakiegokolwiek (pierwsze) zaostrzenie; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	36
Tabela 6. Umiarkowane do poważnych zaostrzeń; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	39
Tabela 7. Poważne zaostrzenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	39
Tabela 8. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	39
Tabela 9. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	42
Tabela 10. Zgon z poszczególnych przyczyn; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja ITT (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	45
Tabela 11. Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>) ..	48
Tabela 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w obrębie: dróg oddechowych, klatki piersiowej lub śródpiersia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	48
Tabela 13. Ciężkie zakażenia i zarażenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	49
Tabela 14. Ciężkie zaburzenia serca; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	50
Tabela 15. Nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	52
Tabela 16. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	53
Tabela 17. Ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie układu nerwowego; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	54
Tabela 18. Ciężkie zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	55
Tabela 19. Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	56
Tabela 20. Ciężkie zaburzenia naczyniowe; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	57
Tabela 21. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	58
Tabela 22. Ciężkie zaburzenia nerek i układu moczowego; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	58
Tabela 23. Konieczność przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	59
Tabela 24. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	59
Tabela 25. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	60

Tabela 26. Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	60
Tabela 27. Ciężkie zaburzenia psychiczne; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	61
Tabela 28. Ciężkie zaburzenia widzenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	61
Tabela 29. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	61
Tabela 30. Ciężkie zaburzenia uszne i błędnikowe; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	62
Tabela 31. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	62
Tabela 32. Poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	64
Tabela 33. Rezygnacja z udziału w badaniu oraz rezygnacja z przyjmowania leczenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	65
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	67
Tabela 35. Omówienie wyników badań obserwacyjnych – efektywność praktyczna (<i>Verhamme 2013, Asakura 2013, Rau-Berger 2010, NCT01145053</i>)	72
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w oparciu o ChPL [16]	79
Tabela 37. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [16]	80
Tabela 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa omówione w prezentacji FDA [17]	82
Tabela 39. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych badań wtórnych uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa TIOres	85
Tabela 40. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych badań wtórnych włączonych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa porównujących TIOres z placebo rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów ch (<i>2012, Singh 2011</i>)	
Tabela 41. Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń w	
Tabela 42. Strategia wyszukiwania PubMed – tiotropium [wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	
Tabela 43. Strategia wyszukiwania Embase – tiotropium [wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	

ERROR: ioerror
OFFENDING COMMAND: image

STACK: