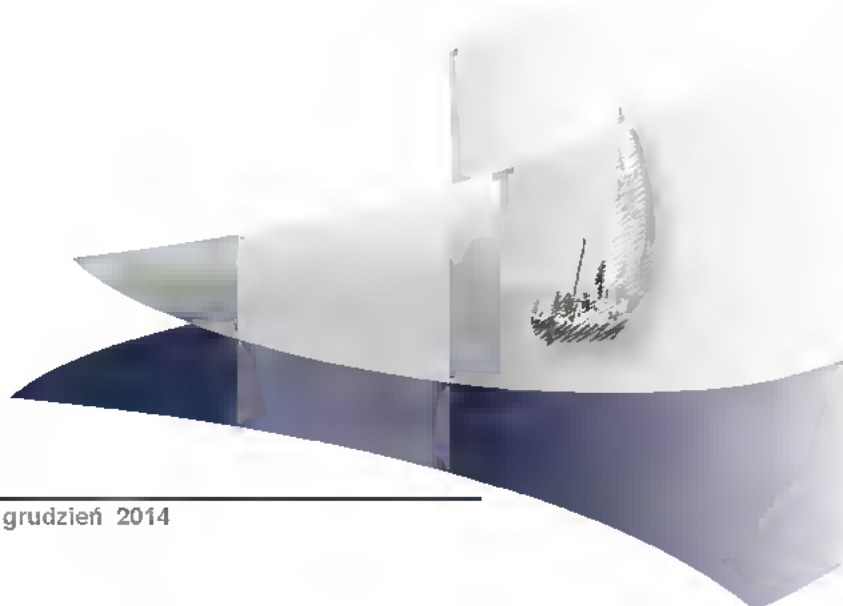


ANEKS

ANORO ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.0



SPIS TREŚCI

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA	11
2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO	20
3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH.....	25
3.1. Badania dla UMEC/VI	25
3.2. Badania dla komparatorów	37
4. DODATKOWE DANE SKUTECZNOŚĆ / BEZPIECZEŃSTWO	56
4.1. UMEC/VI (55/22) vs PLC	56
4.1.1. Czynność płuc.....	56
4.1.2. Jakość życia.....	57
4.1.3. Kontrola objawów choroby.....	58
4.1.4. Profil bezpieczeństwa	59
4.2. UMEC/VI (55/22) vs TIO (10).....	63
4.2.1. Czynność płuc.....	63
4.2.2. Profil bezpieczeństwa	65
4.3. UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	79
4.3.1. Profil bezpieczeństwa	79
4.4. Dodatkowe dane z badań dla komparatorów	80
4.4.1. Profil bezpieczeństwa	80
5. WYNIKI METAANALIZ DLA BADAŃ Z UMEC	85
5.1. UMEC/VI (55/22) vs PLC	85
5.2. UMEC/VI (55/22) vs TIO (10).....	87
6. DODATKOWE DANE DO PORÓWNANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC	101
6.1. Szczegółowe wyniki badań	102
6.1.1. Czynność płuc.....	102
6.1.2. Jakość życia.....	103
6.1.3. Kontrola objawów choroby.....	104
6.1.4. Profil bezpieczeństwa	107
6.2. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC.....	112
6.2.1. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej	112
6.2.2. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa	113
6.3. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości.....	116
6.3.1. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej	116

6.3.2. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa	117
7. DODATKOWE DANE NA TEMAT WYTRZYMAŁOŚCI SPRAWNOŚCIOWEJ	119
7.1. Charakterystyka badań	119
7.2. Szczegółowe wyniki badań	122
7.3. Wyniki metaanaliz	124
8. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW	129
8.1. Definicje	129
8.2. Skale pomiarowe	132
9. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH UWZGLĘDNIONYCH W POSZERZONEJ ANALIZIE PRZEŻYCIA.....	133
10. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	134
11. BADANIA KLINICZNE W TOKU.....	137
12. ALGORYTMY ZASTOSOWANE W MTC	140
12.1. Algorytmy zastosowane dla punktów końcowych dychotomicznych	140
12.1.1. Model stały	140
12.1.2. Model losowy	140
12.2. Algorytmy zastosowane dla punktów końcowych ciągłych.....	141
12.2.1. Model stały	141
12.2.2. Model losowy	141
13. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	143
13.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych.....	143
13.2. Formularze do ekstrakcji danych	143
14. BIBLIOGRAFIA	146
15. SPIS TABEL	151

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	Pole pod krzywą (<i>Area under curve</i>)
bd	Brak danych
BD	Bronchodilatator
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BGLY	Bromek glikopironium (<i>Glycopyrronium bromide</i>)
Bp	Bezpieczeństwo
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAT	Test oceny POChP (<i>COPD Assessment Test</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
d	Dzień
DPI	Inhalator proszkowy (<i>Dry powder inhaler</i>)
EET	Wytrzymałość sprawnościowa (<i>Exercise endurance</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ENLIGHTEN	Akronim badania klinicznego (<i>Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients</i>)

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FORM	Formoterol
FP	Propionian flutykazonu (<i>Fluticasone propionate</i>)
FRC	Czynnościowa pojemność zalegająca (<i>Functional Residual Capacity</i>)
FU	Okres follow-up (<i>Follow-up</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GLY	Glikopironium (<i>Glycopyrronium</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania POChP (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HH	Inhalator HandiHaler (<i>HandiHaler</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Pojemność wdechowa (<i>Inspiratory capacity</i>)
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled corticosteroids</i>)
INDA	Indakaterol

(Indacaterol)

INTRUST-1/ INTRUST-2	Akronim badania klinicznego (<i>Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone</i>)
IPDE-4	Inhibitor fosfodiesterazy 4 (<i>Phosphodiesterase-4 inhibitor</i>)
IPRA	Ipratropium
IS	Wynik/różnica istotna statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive voice response systems</i>)
LABA	Długo działający β 2-agoniści (<i>Long-acting β2-agonists</i>)
LAMA	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (<i>Long-acting muscarinic antagonists</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least square mean</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mMRC	Skala nasilenia duszności MRC (<i>modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>)
MOM	Mometazon (<i>Mometasone</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie
OB	Okres obserwacji
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (<i>Oral corticosteroids</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (<i>Probability</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (<i>Pressurized metered dose inhaler</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QD	Raz na dobę (<i>łac. quaque die</i>)

QUANTIFY	Akronim badania klinicznego <i>(The effect of QVA149 on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RI	Okres wstępny <i>(Run-in)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
RV	Objętość zalegająca <i>(Residue Volume)</i>
SABA	Krótko działający β 2-agoniści <i>(Short-acting β2-agonists)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
SAL	Salmeterol
SAMA	Krótko działający antagoniści receptorów muskarynowych <i>(Short-acting muscarinic antagonists)</i>
SCS	Systemowe glikokortykosteroidy <i>(Systemic corticosteroids)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SE	Błąd standardowy <i>(Standard error)</i>
s-FEV1	Seria pomiarów FEV1 <i>(serial FEV1)</i>
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych <i>(St. George's Respiratory Questionnaire)</i>
SHINE	Akronim badania klinicznego <i>(Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy)</i>
Sk	Skuteczność
SMC	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicines Consortium)</i>
SOBDA	Skala oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności

(Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire)

SPARK	Akronim badania klinicznego <i>(Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium)</i>
TDI	Skala nasilenia duszności <i>(Transition Dyspnea Index)</i>
t-FEV1	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku <i>(through FEV1)</i>
TH	Test heterogeniczności
TIO	Tiotropium
UMEC	Bromek umeklidyny <i>(Umeclidinium bromide)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VI	Wilanterol <i>(Vilanterol)</i>
W	Okres wymywania <i>(Wash-out)</i>
w.n.	Wartość należna
WMD	Średnia ważona różnica <i>(Weighted Mean Difference)</i>

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA

Tabela 1
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	umeclidinium	46
2.	GSK573719	20
3.	#1 OR #2	46
4.	vilanterol	97
5.	GW642444	2
6.	#4 OR #5	97
7.	#3 AND #6	33
8.	Anoro	9
9.	Laventair	1
10.	#7 OR #8 OR #9	36
11.	indacaterol	237
12.	"QAB-149"	1
13.	QAB149	0
14.	"indacaterol"[Supplementary Concept]	147
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	237
16.	glycopyrrolate	1 005
17.	glycopyrronium	1 067
18.	NVA237	24
19.	"NVA-237"	3
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	1 068
21.	#15 AND #20	42
22.	Ultibro	1
23.	Xoterna	1
24.	Ulunar	0
25.	"QVA149"[Supplementary Concept]	10
26.	"QVA-149"	1
27.	QVA149	26
28.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	49
29.	"tiotropium"[Supplementary Concept]	697
30.	tiotropium	1 084
31.	Spiriva	1 086

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
32.	"BA-679 BR"	8
33.	"BA 679 BR"	8
34.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	1 086
35.	Onbrez	238
36.	Hirobriz	0
37.	Oslif	0
38.	#15 OR #35 OR #36 OR #37	238
39.	formoterol	1 810
40.	"formoterol"[Supplementary Concept]	1 286
41.	Atimos	3
42.	Diffumax	0
43.	Foradil	1 812
44.	Foramed	0
45.	Forastmin	0
46.	Oxis	1 839
47.	Oxodil	0
48.	Zafiron	0
49.	Zomexil	0
50.	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	1 841
51.	salmeterol	2 489
52.	"salmeterol"[Supplementary Concept]	1 613
53.	Pulmoterol	0
54.	Pulveril	0
55.	Serevent	2 493
56.	Salmetik	0
57.	Solovent	2
58.	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	2 495
59.	#34 AND #38	83
60.	#34 AND #50	144
61.	#34 AND #58	252
62.	#59 OR #60 OR #61	360
63.	#10 OR #28 OR #62	416
64.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH Terms]	36 688
65.	COPD	57 727
66.	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	38 037
67.	COAD	54 190
68.	"Chronic Obstructive Airway Disease"	255

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
69.	"Chronic Obstructive Lung Disease"	3 019
70.	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	2 063
71.	"Chronic Airflow Obstructions"	2
72.	"Chronic Airflow Obstruction"	519
73.	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	60 105
74.	#63 AND #73	376
75.	((((((((((((((((((("randomized controlled trial"[PT]) OR ((("randomized controlled trial"[PT] OR random*) OR RCT)) OR (((((singl*) OR doubl*) OR trebl*) OR tripl*)) AND ((blind*) OR mask*)) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo)) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover)) AND ((trial) OR study))) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*)) OR (((random*) AND controlled) AND trial*) OR (((random) OR randomly) AND ((allocation) OR allocate))))))	1 149 737
76.	#74 AND #75	218
Data ostatniego przeszukania: 4 grudnia 2014		

Tabela 2
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	'umeclidinium'/exp/mj AND [embase]/lim	34
2.	'gsk573719'/exp/mj AND [embase]/lim	34
3.	#1 OR #2 AND [embase]/lim	34
4.	'vilanterol'/exp/mj AND [embase]/lim	36
5.	'gw642444'/exp/mj AND [embase]/lim	36
6.	#4 OR #5 AND [embase]/lim	36
7.	#3 AND #6 AND [embase]/lim	10
8.	'anoro'/exp/mj AND [embase]/lim	19
9.	'laventair'/exp/mj AND [embase]/lim	19
10.	#7 OR #8 OR #9 AND [embase]/lim	27
11.	'indacaterol'/exp/mj AND [embase]/lim	237
12.	'qab-149'/exp/mj AND [embase]/lim	237
13.	'qab149'/exp/mj AND [embase]/lim	237
14.	#11 OR #12 OR #13 AND [embase]/lim	237
15.	'glycopyrrolate'/exp/mj AND [embase]/lim	1040
16.	'glycopyrronium'/exp/mj AND [embase]/lim	1040
17.	'nva237'/exp/mj AND [embase]/lim	1040
18.	'nva-237'/exp/mj AND [embase]/lim	1040
19.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 AND [embase]/lim	1040
20.	#14 AND #19 AND [embase]/lim	15
21.	'ultibro'/exp/mj AND [embase]/lim	28

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
22.	'xoterna'/exp/mj AND [embase]/lim	28
23.	'ulunar'/exp/mj AND [embase]/lim	0
24.	'qva-149'/exp/mj AND [embase]/lim	28
25.	'qva149'/exp/mj AND [embase]/lim	28
26.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 AND [embase]/lim	39
27.	'tiotropium'/exp/mj AND [embase]/lim	926
28.	'spiriva'/exp/mj AND [embase]/lim	926
29.	'ba-679 br'/exp/mj AND [embase]/lim	926
30.	'ba 679 br'/exp/mj AND [embase]/lim	926
31.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 AND [embase]/lim	926
32.	'onbrez'/exp/mj AND [embase]/lim	237
33.	hirobriz AND [embase]/lim	2
34.	oslif AND [embase]/lim	2
35.	#14 OR #32 OR #33 OR #34 AND [embase]/lim	239
36.	'formoterol'/exp/mj AND [embase]/lim	1107
37.	atimos AND [embase]/lim	14
38.	diffumax AND [embase]/lim	0
39.	'foradil'/exp/mj AND [embase]/lim	172
40.	foramed AND [embase]/lim	2
41.	forastmin AND [embase]/lim	0
42.	'oxis'/exp/mj AND [embase]/lim	1107
43.	oxodil AND [embase]/lim	0
44.	zafiron AND [embase]/lim	2
45.	zomexil AND [embase]/lim	0
46.	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 AND [embase]/lim	1276
47.	'salmeterol'/exp/mj AND [embase]/lim	1428
48.	pulmoterol AND [embase]/lim	0
49.	pulveril AND [embase]/lim	0
50.	'serevent'/exp/mj AND [embase]/lim	237
51.	salmetik AND [embase]/lim	0
52.	solovent AND [embase]/lim	11
53.	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 AND [embase]/lim	1666
54.	#31 AND #35 AND [embase]/lim	38
55.	#31 AND #46 AND [embase]/lim	61
56.	#31 AND #53 AND [embase]/lim	101
57.	#54 OR #55 OR #56 AND [embase]/lim	176

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
58.	#10 OR #26 OR #57	237
59.	'pulmonary disease, chronic obstructive'/exp/mj AND [embase]/lim	34287
60.	'copd'/exp/mj AND [embase]/lim	34287
61.	'chronic obstructive pulmonary disease'/exp/mj AND [embase]/lim	34287
62.	coad AND [embase]/lim	452
63.	'chronic obstructive airway disease' AND [embase]/lim	351
64.	'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND [embase]/lim	34287
65.	'airflow obstruction'/exp/mj OR 'airflow obstructions' AND chronic AND [embase]/lim	1161
66.	'chronic airflow obstructions' AND [embase]/lim	2
67.	'chronic airflow obstruction'/exp/mj AND [embase]/lim	34287
68.	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 AND [embase]/lim	35634
69.	#58 AND #68 AND [embase]/lim	182
70.	'randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim OR (random* AND [embase]/lim) OR (rct AND [embase]/lim) OR (singl* AND [embase]/lim) OR (doubl* AND [embase]/lim) OR (trebl* AND [embase]/lim) OR (tripl* AND [embase]/lim) AND (blind* AND [embase]/lim) OR (mask* AND [embase]/lim))) OR (single AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (double AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (triple AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo controlled' AND [embase]/lim) OR ('blinding'/exp AND [embase]/lim) OR (controlled AND clinical AND trial AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND study* AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND trial* AND [embase]/lim) OR (random AND [embase]/lim) OR (randomly AND [embase]/lim) AND (allocation AND [embase]/lim) OR (allocate* AND [embase]/lim))) AND [embase]/lim	1227560
71.	#69 AND #70 AND [embase]/lim	134
Data ostatniego przeszukania: 5 grudnia 2014		

Tabela 3.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	umeclidinium	34
2.	GSK573719	20
3.	#1 or #2	45
4.	vilanterol	89
5.	GW642444	8
6.	#4 or #5	92
7.	#3 and #6	25
8.	Anoro	0
9.	Laventair	0
10.	#7 or #8 or #9	25
11.	indacaterol	184
12.	QAB-149	0
13.	QAB149	5

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
14.	#11 or #12 or #13	187
15.	glycopyrrolate	389
16.	glycopyrronium	269
17.	NVA237	50
18.	NVA-237	0
19.	#15 or #16 or #17 or #18	616
20.	#14 and #19	30
21.	Ultibro	1
22.	Xoterna	0
23.	Ulunar	0
24.	QVA-149	5
25.	QVA149	71
26.	#20 or #21 or #22 or #23 #24 or #25	81
27.	tiotropium	743
28.	Spiriva	44
29.	BA-679 BR	3
30.	BA 679 BR	3
31.	#27 or #28 or #29 or #30	748
32.	Onbrez	2
33.	Hirobriz	0
34.	Oslif	0
35.	#14 or #32 or #33 or #34	187
36.	formoterol	1760
37.	Atimos	3
38.	Diffumax	0
39.	Foradil	99
40.	Foramed	0
41.	Forastmin	0
42.	Oxis	104
43.	Oxodil	0
44.	Zafiron	0
45.	Zomexil	0
46.	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	1784
47.	salmeterol	2177
48.	Pulmoterol	0
49.	Pulveril	0
50.	Serevent	53

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
51.	Salmetik	0
52.	Solvent	0
53.	#47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52	2183
54.	#31 and #35	50
55.	#31 and #46	126
56.	#31 and #53	162
57.	#54 or #55 or #56	271
58.	#10 or #26 or #57	362
59.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2614
60.	COPD	7543
61.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6171
62.	COAD	131
63.	Chronic Obstructive Airway Disease	5043
64.	Chronic Obstructive Lung Disease	3727
65.	("Airflow Obstruction" or "Airflow Obstructions") and Chronic	382
66.	Chronic Airflow Obstructions	449
67.	Chronic Airflow Obstruction	449
68.	#59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67	10664
69.	#58 and #68	337
70.	#69 in Trials	274
Data ostatniego przeszukania: 4 grudnia 2014		

Tabela 4.
Wyniki przeszukania w pozostałych bazach informacji medycznych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe (wynik wyszukiwania)
Strony internetowe producentów leków	
GlaxoSmithKline – Clinical Study Register	vilanterol (29), umeclidinium bromide (44), umeclidinium bromide/vilanterol (12), Anoro (10), Laventair (0), indacaterol (0), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (0), salmeterol (11), salmeterol/fluticasone (1), fluticasone propionate/salmeterol (103), fluticasone salmeterol (1), fluticasone propionate/salmeterol xinafoate combination (1), Advair (649), Adoair (45), Viani (178), Seretide (718)
Novartis – Clinical Trial Results Database	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (47), Ultibro (0), CQVA149 (10), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (0), salmeterol (0), salmeterol/fluticasone (0), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
AstraZeneca Clinical Trials Website	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (1), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (114), salmeterol (15), salmeterol/fluticasone (6), Advair (5), Adoair (0), Viani (0), Seretide (9)

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe (wynik wyszukiwania)
Boehringer Ingelheim – Clinical Study Results	Spiriva (98)
Data przeszukania: 3 września 2014	
Strony internetowe najważniejszych instytucji stowarzyszonych w INAHTA	
AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (1), glycopyrronium (0), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (18), salmeterol (76), salmeterol/fluticasone (2), Advair (0), Adoair (0), Viani (2), Seretide (2)
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (1), glycopyrronium (0), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (7), salmeterol (8), salmeterol/fluticasone (12), Advair (3), Adoair (0), Viani (0), Seretide (1)
CRD Centre for Reviews and Dissemination	vilanterol (3), umeclidinium (1), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (24), glycopyrronium (12), Ultibro (1), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (104), salmeterol (132), fluticasone AND salmeterol (30), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
Data przeszukania: 3 września 2014	
Strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się chorobami płuc	
ATS American Thoracic Society	Towarzystwo publikuje badania w czasopiśmie "American journal of respiratory and critical care medicine" indeksowanym w MEDLINE
ERS European Respiratory Society	Towarzystwo publikuje badania w czasopiśmie „European Respiratory Journal”, indeksowanym w bazie MEDLINE
PTChP Polskie Towarzystwo Chorób Płuc	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (0), glycopyrronium (1), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (0), salmeterol (0), salmeterol/fluticasone (0), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (0), glycopyrronium (0), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (0), salmeterol (2), salmeterol/fluticasone (0), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
EFA European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (0), glycopyrronium (0), Ultibro (0), Xoterna (0), Ulunar (0), formoterol (0), salmeterol (0), salmeterol/fluticasone (0), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
TSANZ Thoracic Society of Australia and New Zealand	vilanterol (0), umeclidinium (0), Anoro (0), Laventair (0), indacaterol (0), glycopyrronium (0), formoterol (0), salmeterol (0), salmeterol/fluticasone (0), Advair (0), Adoair (0), Viani (0), Seretide (0)
Data przeszukania: 3 września 2014	
Inne	
FDA Food and Drug Administration	anoro (22), laventair (0), umeclidinium (22), "umeclidinium bromide" (6), vilanterol (37), tiotropium (174), "fluticasone propionate" (503), salmeterol (494), indacaterol (49), glycopyrronium (6), "glycopyrronium bromide" (3), seretide (7), viani (5), advair (1010), spiriva (453), formoterol (356), foradil (134), oxodil (0), diffumax (0), oxis (8), hirobriz (0), oslif (0), onbrez (3), pulmoterol (0), serevent (206), ultibro (0), xoterna (0), ulunar (0)
EMA European Medicines Agency	anoro (248), laventair (234), umeclidinium (614), "umeclidinium bromide" (598), vilanterol (819),

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe (wynik wyszukiwania)
	tiotropium (825), "fluticasone propionate" (220), Salmeterol (1190), indacaterol (1110), glycopyrronium (1080), "glycopyrronium bromide" (391), seretide (198), viani (88), advair (2), spiriva (39), formoterol (892), foradil (10), oxodil (0), diffumax (0), oxis (7), hirobriz (196), oslif (190), onbrez (312), pulmoterol (0), serevent (6), ultibro (253), xoterna, (192), ulunar (178)
<p style="text-align: center;">URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p>	<p style="text-align: center;">anoro (0), laventair (0), umeklidynium (0), "bromek umeklidynium" (0), wilanterol (0), tiotropium (23), flutykazon (180), salmeterol (68), indakaterol (1), glikopironium (5), "bromek glikopironium" (0), seretide (35), spiriva (7), formoterol (77), enurev (1), seebri (3), tovanor (0), foradil (20), oxodil (22), diffumax (5), oxis (22), hirobriz (2), oslif (2), onbrez (4), pulmoterol (4), serevent (21), ultibro (0), xoterna (0), ulunar (0)</p>
<p style="text-align: center;">MHRA Medicines and Healthcare Regulatory Agency</p>	<p style="text-align: center;">anoro (1), laventair (0), umeclidinium (0), "umeclidinium bromide" (0), vilanterol (0), tiotropium (224), "fluticasone propionate" (524), salmeterol (751), indacaterol (45), glycopyrronium (422), "glycopyrronium bromide" (59), seretide (309), viani (7), advair (4), spiriva (249), formoterol (2030), foradil (51), oxodil (0), diffumax (0), oxis (114), hirobriz (0), oslif (0), onbrez (42), pulmoterol (0), serevent (345), ultibro (1), xoterna (1), ulunar (0)</p>
Data przeszukania: 3 września 2014	

2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Tabela 5.
Dane demograficzne wykorzystane przy szacowaniu populacji z POChP. Ludność Polski według płci i wieku w 2013 roku [1]

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Miasta	Wieś
POLSKA	38 495 659	18 629 535	19 866 124	23 257 909	15 237 750
0–4	1 994 096	1 024 298	969 798	1 156 934	837 162
0	360 195	184 960	175 235	208 741	151 454
1	388 703	199 988	188 715	225 672	163 031
2	396 675	204 068	192 607	230 482	166 193
3	414 644	213 090	201 554	241 200	173 444
4	433 879	222 192	211 687	250 839	183 040
5–9	1 946 471	998 173	948 298	1 094 808	851 663
5	431 875	221 132	210 743	247 295	184 580
6	404 041	207 188	196 853	229 176	174 865
7	383 617	196 838	186 779	215 862	167 755
8	369 354	189 285	180 069	205 465	163 889
9	357 584	183 730	173 854	197 010	160 574
10–14	1 830 859	938 818	892 041	980 224	850 635
10	351 292	180 082	171 210	190 983	160 309
11	354 742	182 048	172 694	190 414	164 328
12	367 200	188 294	178 906	196 738	170 462
13	377 259	193 467	183 792	201 320	175 939
14	380 366	194 927	185 439	200 769	179 597
15–19	2 124 309	1 086 683	1 037 626	1 137 689	986 620
15	391 481	201 074	190 407	206 321	185 160
16	407 957	208 909	199 048	221 677	186 280
17	424 498	217 671	206 827	230 802	193 696
18	436 369	222 811	213 558	229 107	207 262
19	464 004	236 218	227 786	249 782	214 222
20–24	2 610 442	1 331 665	1 278 777	1 447 689	1 162 753
20	483 068	246 613	236 455	259 735	223 333
21	501 682	255 858	245 824	267 712	233 970
22	531 952	271 700	260 252	295 003	236 949
23	544 488	277 605	266 883	308 783	235 705
24	549 252	279 889	269 363	316 456	232 796
25–29	3 041 318	1 544 623	1 496 695	1 844 130	1 197 188

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Miasta	Wieś
25	566 374	287 776	278 598	331 778	234 596
26	577 107	293 754	283 353	344 026	233 081
27	602 508	305 582	296 926	365 625	236 883
28	637 626	323 505	314 121	392 165	245 461
29	657 703	334 006	323 697	410 536	247 167
30–34	3 235 198	1 639 758	1 595 440	2 033 532	1 201 666
30	677 329	342 987	334 342	425 827	251 502
31	655 933	333 125	322 808	411 006	244 927
32	627 765	317 834	309 931	395 196	232 569
33	639 282	323 466	315 816	401 911	237 371
34	634 889	322 346	312 543	399 592	235 297
35–39	3 004 273	1 521 716	1 482 557	1 855 154	1 149 119
35	616 707	312 520	304 187	386 117	230 590
36	611 542	310 082	301 460	380 929	230 613
37	613 397	310 458	302 939	380 207	233 190
38	592 060	299 527	292 533	362 619	229 441
39	570 567	289 129	281 438	345 282	225 285
40–44	2 546 248	1 284 484	1 261 764	1 507 176	1 039 072
40	547 955	276 935	271 020	328 656	219 299
41	527 557	266 724	260 833	314 133	213 424
42	506 625	255 088	251 537	298 632	207 993
43	491 196	247 995	243 201	289 680	201 516
44	472 915	237 742	235 173	276 075	196 840
45–49	2 333 568	1 169 458	1 164 110	1 361 416	972 152
45	464 649	233 618	231 031	270 378	194 271
46	460 146	230 995	229 151	266 726	193 420
47	462 596	231 784	230 812	269 750	192 846
48	467 965	234 189	233 776	273 096	194 869
49	478 212	238 872	239 340	281 466	196 746
50–54	2 599 288	1 281 345	1 317 943	1 566 454	1 032 834
50	487 937	242 501	245 436	288 044	199 893
51	491 873	244 080	247 793	291 891	199 982
52	509 654	251 525	258 129	306 307	203 347
53	537 866	263 682	274 184	327 338	210 528
54	571 958	279 557	292 401	352 874	219 084
55–59	2 936 830	1 412 715	1 524 115	1 891 850	1 044 980
55	589 942	286 947	302 995	371 251	218 691

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Miasta	Wieś
56	597 556	288 717	308 839	381 003	216 553
57	589 647	283 967	305 680	380 227	209 420
58	592 813	283 983	308 830	386 382	206 431
59	566 872	269 101	297 771	372 987	193 885
60–64	2 620 151	1 214 608	1 405 543	1 739 673	880 478
60	559 316	263 474	295 842	369 316	190 000
61	546 174	255 324	290 850	361 761	184 413
62	532 556	245 972	286 584	354 274	178 282
63	504 198	232 270	271 928	335 138	169 060
64	477 907	217 568	260 339	319 184	158 723
65–69	1 789 658	792 048	997 610	1 194 929	594 729
65	458 699	207 801	250 898	306 206	152 493
66	422 475	189 016	233 459	283 663	138 812
67	378 863	167 055	211 808	255 084	123 779
68	268 089	116 394	151 695	177 395	90 694
69	261 532	111 782	149 750	172 581	88 951
70–74	1 252 454	511 569	740 885	814 132	438 322
70	249 750	105 751	143 999	164 588	85 162
71	240 525	100 064	140 461	158 166	82 359
72	252 004	103 331	148 673	163 977	88 027
73	257 698	103 291	154 407	165 734	91 964
74	252 477	99 132	153 345	161 667	90 810
75–79	1 147 354	426 422	720 932	727 188	420 166
75	245 854	94 729	151 125	156 234	89 620
76	240 104	91 078	149 026	152 848	87 256
77	234 183	86 898	147 285	149 256	84 927
78	221 326	80 507	140 819	139 924	81 402
79	205 887	73 210	132 677	128 926	76 961
80–84	859 378	285 659	573 719	528 975	330 403
80	191 494	66 978	124 516	119 459	72 035
81	186 668	63 125	123 543	115 603	71 065
82	175 055	58 238	116 817	107 574	67 481
83	164 587	53 071	111 516	100 750	63 837
84	141 574	44 247	97 327	85 589	55 985
85–89	452 648	125 476	327 172	272 570	180 078
85	123 619	37 436	86 183	74 354	49 265
86	102 173	29 161	73 012	60 818	41 355

Wiek	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Miasta	Wieś
87	88 253	23 638	64 615	53 264	34 989
88	78 250	20 174	58 076	47 634	30 616
89	60 353	15 067	45 286	36 500	23 853
90–94	146 616	35 065	111 551	88 041	58 575
90	50 166	12 465	37 701	30 282	19 884
91	38 493	9 006	29 487	23 206	15 287
92	26 141	6 134	20 007	15 707	10 434
93	19 042	4 555	14 487	11 388	7 654
94	12 774	2 905	9 869	7 458	5 316
95–99	20 258	4 108	16 150	12 493	7 765
95	6 599	1 395	5 204	4 013	2 586
96	4 820	987	3 833	2 909	1 911
97	3 690	745	2 945	2 262	1 428
98	2 705	509	2 196	1 712	993
99	2 444	472	1 972	1 597	847
100 lat i więcej	4 242	844	3 398	2 852	1 390

Tabela 6.
Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC [2, 3]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu, kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

mMRC - *modified Medical Research Council*.

Tabela 7.
Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali CAT [2, 3]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
			Suma punktów Wynik

CAT - COPD Assessment Test.

3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Badania dla UMEC/VI

Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w porównaniu z TIO.
Kryteria włączenia
<p>Kryteria włączenia do fazy <i>run-in</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ambulatoryjni, 2. świadoma zgoda na udział w badaniu, 3. wiek ≥ 40 lat, 4. zdiagnozowana POChP zgodnie z definicją American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society, 5. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 6. FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. przed i po podaniu BD, 7. duszność w skali mMRC ≥ 2, 8. w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. <p>Kryteria randomizacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak zaostrzeń POChP zdefiniowanych, jako pogorszenie objawów POChP, wymagające zastosowania jakiegokolwiek terapii innej niż oceniane interwencje lub leczenie ratunkowe salbutamolem lub zapalenie dolnych dróg oddechowych w trakcie okresu <i>run-in</i> lub w trakcie wizyty 2, 2. Pacjenci stosujący ICS – utrzymanie stałej dawki leku (≤ 1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ FP lub odpowiednik) w okresie <i>run-in</i> lub w trakcie wizyty 2, 3. Niestosowanie leków zabronionych protokołem badania w trakcie okresu <i>run-in</i> lub w trakcie wizyty 2.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciąża, laktacja, lub plan zajścia w ciążę w trakcie trwania badania, 2. astma, 3. inne choroby oddechowe: niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywne infekcje (np. gruźlica), rak płuc oraz inne istotne schorzenia, 4. jakiegokolwiek istotne klinicznie niekontrolowane choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne, hepatologiczne, immunologiczne, endokryne, hematologiczne i/lub choroby nowotworowe w remisji w przebiegu < 5 lat przed przystąpieniem do badania, 5. alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznych, $\beta 2$-agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu oraz schorzenia (takie jak jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), które w opinii lekarza prowadzącego stanowią przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu lub stosowania wziewnych leków antycholinergicznych, 6. istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG, 7. zapalenie dolnych dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP, 8. hospitalizacja w związku z POChP lub zapaleniem płuc w ciągu ostatnich 12 tyg., 9. resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 mies., 10. niemożność wstrzymania się od przyjmowania salbutamolu na 4 godz. przed wizytą, 11. stosowanie: <ol style="list-style-type: none"> a. terapii tlenowej przez ≥ 12 godz./dobę, b. CS w postaci depot w ciągu 12 tyg. przed wizytą 1., c. SCS, OCS lub CS podawanych parenteralnie, antybiotyków (na infekcje dolnych dróg oddechowych), silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4, w ciągu 6 tyg. przed wizytą 1., d. produktów złożonych ICS/LABA (w przypadku całkowitej dyskontynuacji), ICS w dawce > 1000 $\text{mg}/\text{dobę}$ FP (lub ekwiwalent), inicjacja lub zakończenie terapii ICS/LABA w ciągu 30 dni przed wizytą 1., e. roflumilastu lub TIO w ciągu 14 dni przed wizytą 1., f. teofiliny, doustnych inhibitorów leukotrienu (zafirlukast, montelukast, zileuton), doustnych LABA, wziewnych LABA w ciągu 48 godz. przed wizytą 1., g. doustnych SABA w ciągu 12 godz. przed wizytą 1. h. wziewnych kromoglikanów lub nedokromilu w ciągu 24 godz. przed wizytą 1., i. wziewnych SABA, SAMA lub ich kombinacji w ciągu 4 godz. przed wizytą 1., j. badanych produktów leczniczych w przebiegu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (którekolwiek jest dłuższe), 12. regularne stosowanie nebulizowanych preparatów SABA, 13. uczestnictwo w ostrej fazie programu rehabilitacji oddechowej w ciągu ostatnich 4 tyg.,

Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)

14. nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 2 lat,
 15. afiliacja z ośrodkiem badawczym,
 16. stosowanie w przeszłości UMEC i/lub VI.

POPULACJA			
	UMEC/VI	TIO	
Liczebność grup	454	451	
Średni wiek pacjentów w latach (SD) (zakres)	61,9 (8,41) (40–88)	62,7 (8,50) (40–85)	
Odsetek mężczyzn	68	67	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,261* (0,4603) ^a / 1,41 (0,4854) ^b	1,262* (0,4773) ^a / 1,41 (0,5036) ^b	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	46,2 ^b (13,02)	46,5 ^b (12,76)	
Odsetek stosujących ICS	54%	53%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	bd	bd	
Odsetek aktualnie palących	59%	54%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	41	42
	III	46	46
	IV	14	12
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [l] (SD)	0,15 (0,150)	0,15 (0,155)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu ^c	27	31	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [l] (SD)	0,25 (0,199)	0,25 (0,203)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium ^c	54	53	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	10 (18)	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Elipta)	DPI (HandiHaler)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce, mukolityki (acetylocysteina), tlenoterapia (np. ≤12 h/dobę)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^d ; OI: 24; FU: 1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Wartości t-FEV1 w dniu 169		

Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda IVRS*
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	brak zaślepienia w ramieniu TIO
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 53 (12%); TIO: 63 (14%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, FEV1 (0–6 h), FVC, PEF AM, p-FEV1*, • użycie terapii ratunkowej, • czas do pierwszego zaostrzenia • preferencje pacjenta dotyczące inhalatorów, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa.

* - Dane z nieopublikowanego raportu badania ZEP117115 (Materiały dostarczone przez Zamawiającego)

a) Przed podaniem BD.

b) Po podaniu BD.

c) Wzrost FEV1 o $\geq 12\%$ oraz ≥ 200 ml.

d) Czas trwania RI wynosił 7–10 dni.

Decramer 2014a (DB2113360)
<p>Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 62,5/25, TIO oraz VI. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI (65,5/25) oraz TIO.</p>
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ambulatoryjni, 2. świadoma zgoda na udział w badaniu, 3. wiek ≥ 40 lat, 4. zdiagnozowana umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS), 5. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkołat, 6. FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD, 7. duszność w skali mMRC ≥ 2, 8. w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciąża, laktacja, lub plan zajścia w ciążę w trakcie trwania badania, 2. astma, 3. inne choroby oddechowe: niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc, inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie, istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG, 4. jakiegokolwiek istotne klinicznie niekontrolowane choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne, hepatologiczne, immunologiczne, endokrynne, hematologiczne i/lub choroby nowotworowe w remisji w przebiegu < 5 lat przed przystąpieniem do badania, 5. zdjęcie rentgenowskie lub wynik tomografii komputerowej (wykonane w okresie do 6 mies. przed wizytą 1.) wskazujący na klinicznie istotne nieprawidłowości niebędące skutkiem POChP, 6. alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznymi, $\beta 2$-agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu oraz schorzenia (takie jak jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), które w opinii lekarza prowadzącego stanowią przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu lub stosowania wziewnych leków antycholinergicznymi, 7. hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem, 8. resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 mies., 9. istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG, 10. istotne klinicznie nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych z zakresu chemii klinicznej i hematologii, 11. niemożność wstrzymania się od przyjmowania salbutamolu na 4 godz. przed wizytą.

Decramer 2014a (DB2113360)			
POPULACJA			
	UMEC/VI	TIO	
Liczebność grup	212	209 ^a	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,0 (8,7)	62,6 (9,4)	
Odsetek mężczyzn	70%	67%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,314 (0,487) ^b	1,298 (0,486) ^b	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	48,0 (12,9) ^{cd}	47,8 (13,4) ^{cd}	
Odsetek stosujących ICS	44%	45%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP ^e	45%	52%	
Odsetek aktualnie palących	46%	48%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	49	46
	III	40	42
	IV	10	11
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	12,4 (15,0)	10,8 (13,6)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	21,1 (19,9)	19,5 (18,8)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	10 (18)	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Elipta)	DPI (HandiHaler)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 μ g/dobę lub odpowiednik)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^f ; OI: 24; FU:1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs TIO > UMEC/VI (125/25) vs VI > UMEC/VI (65/25) vs TIO > UMEC/VI (65/25) vs VI)		
I ^o punkt końcowy	Wartości t-FEV1 w dniu 169		
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS		

Decramer 2014a (DB2113360)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	brak zaślepienia w ramieniu TIO
Analiza wyników	MITT (z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii oraz z pominięciem pacjentów badacza 040688)
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 31 (15%); TIO: 32 (15%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, s-FEV1 (0–6 h), p-FEV1, t-FVC, PEF, • jakość życia w skali SGRQ, EQ-5D, • duszność w skali TDI, • kontrola POChP w skali CAT, • duszność podczas codziennych czynności wg SOBDA, • czas do pierwszego zaostrzenia, • preferencje pacjenta dotyczące inhalatorów, • użycie terapii ratunkowej, • profil bezpieczeństwa.

a) Charakterystyka dotyczy 208 pacjentów.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

d) Dane dla 211 pacjentów z grupy UMEC/VI i 206 pacjentów z grupy TIO

e) W ciągu ostatniego roku. Dane łączne dla zaostrzeń wymagających stosowania OCS lub SCS, antybiotyków lub obu typów terapii (bez hospitalizacji) oraz zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

f) Czas trwania RI wynosił od 7-10 dni.

DB2113374 (Decramer 2014b)
<p>Wielośrodawkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 62,5/25, TIO oraz UMEC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI (65,5/25) oraz TIO.</p>
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ambulatoryjni, 2. świadoma zgoda na udział w badaniu, 3. wiek ≥ 40 lat, 4. zdiagnozowana umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS), 5. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 6. FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD, 7. duszność w skali mMRC ≥ 2, 8. w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciążyowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciąża, laktacja, lub plan zajścia w ciążę w trakcie trwania badania, 2. astma, 3. inne choroby oddechowe: niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc, inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie, istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG, 4. jakiegokolwiek istotne klinicznie niekontrolowane choroby kardiowaskularne, neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne, hepatologiczne, immunologiczne, endokrynne, hematologiczne i/lub choroby nowotworowe w remisji w przebiegu < 5 lat przed przystąpieniem do badania, 5. zdjęcie rentgenowskie lub wynik tomografii komputerowej (wykonane w okresie do 6 mies. przed wizytą 1.) wskazujący na klinicznie istotne nieprawidłowości niebędące skutkiem POChP, 6. alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznymi, $\beta 2$-agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu oraz schorzenia (takie jak jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), które w opinii lekarza prowadzącego stanowią przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu lub stosowania wziewnych leków antycholinergicznymi, 7. hospitalizacja z powodu POChP lub zapalenia płuc w okresie 12 tyg. przed badaniem, 8. resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 mies.,

DB2113374 (Decramer 2014b)

9. istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG,
 10. istotne klinicznie nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych z zakresu chemii klinicznej i hematologii,
 11. niemożność wstrzymania się od przyjmowania salbutamolu na 4 godz. przed wizytą.

POPULACJA			
	UMEC/VI	TIO	
Liczebność grup	218 ^a	215	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	65,0 (8,6)	65,2 (8,3)	
Odsetek mężczyzn	65%	71%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,170 (0,466) ^b	1,175 (0,429) ^b	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	47,7 (13,5) ^{cd}	47,4 (13,1) ^{cd}	
Odsetek stosujących ICS	47%	53%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP ^e	32%	37%	
Odsetek aktualnie palących	42%	47%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	49	48
	III	38	39
	IV	12	13
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	14,9 (15,0)	15,5 (15,56)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	24,0 (19,1)	23,1 (20,1)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	10 (18)	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Elipta)	DPI (HandiHaler)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiednik)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~26 (RI: 1 ^f ; OI: 24; FU:1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs TIO > UMEC/VI (125/25) vs UMEC > UMEC/VI (65/25) vs TIO > UMEC/VI (65/25) vs UMEC)		

DB2113374 (Decramer 2014b)	
I° punkt końcowy	Wartości t-FEV1 w dniu 169
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metodą IVRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	brak zaślepienia w ramieniu TIO
Analiza wyników	MITT (z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisanej terapii)
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 55 (25%); TIO: 39 (18%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, s-FEV1 (0–6 h), p-FEV1, t-FVC, PEF, • jakość życia w skali SGRQ, EQ-5D, • duszność w skali TDI, • kontrola POChP w skali CAT, • duszność podczas codziennych czynności wg SOBDA, • czas do pierwszego zaostrzenia, • preferencje pacjenta dotyczące inhalatorów, • użycie terapii ratunkowej, • profil bezpieczeństwa.

a) Charakterystyka dotyczy 217 pacjentów.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

d) Dane dla 216 pacjentów z grupy UMEC/VI i 214 pacjentów z grupy TIO.

e) W ciągu ostatniego roku. Dane łączne dla zaostrzeń wymagających stosowania OCS lub SCS, antybiotyków lub obu typów terapii (bez hospitalizacji) oraz zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

f) Czas trwania RI wynosił od 7-10 dni.

Donohue 2013

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w porównaniu z UMEC, VI oraz PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI oraz PLC.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. zdiagnozowana POChP
3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
4. FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD,
5. duszność w skali mMRC ≥ 2

Kryteria wyłączenia

1. Astma lub inne zaburzenia układu oddechowego (niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc),
2. niekontrolowane choroby istotne klinicznie (w tym choroby układu sercowo-naczyniowego),
3. istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG lub EKG metodą Holtera.

POPULACJA

	UMEC/VI	PLC
Liczebność grup	414 ^a	280
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,1 (8,71)	62,2 (9,04)
Odsetek mężczyzn	74%	70%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd

Donohue 2013			
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	47,8 (13,19) ^D	46,7 (12,71) ^D	
Odsetek stosujących ICS	51%	49%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd	
Odsetek aktualnie palących	49%	54%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	49	43
	III	40	48
	IV	11	10
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	13,9 (15,06)	15,3 (15,54)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu ^c	31	33	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	22,2 (18,82)	22,7 (19,61)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium ^c	56	54	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	x	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	x	
Typ inhalatora	DPI (Elipta)	x	
Użycie spejsera	bd	x	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce (FP ≤ 1000 μ g/dobę lub odpowiednik)		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	~25 (RI: 1 ^D ; OI: 24)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI vs PLC > UMEC vs PLC > VI vs PLC > UMEC/VI vs VI > UMEC/VI vs UMEC)		
I ^o punkt końcowy	Wartości t-FEV1 w dniu 169		
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda IVRS		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z interwencją		
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.		
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 82 (20%); PLC: 76 (27%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Ocena w skali Jadad	5/5		

Donohue 2013**Sponsor badania**

GlaxoSmithKline

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- Parametry spirometryczne: t-FEV1, FEV1 (0–6 h), t-FVC, p-FEV1,
- jakość życia w skali SGRQ,
- duszność w skali TDI,
- duszność podczas codziennych czynności wg SOBDA,
- zaostrzenia, czas do pierwszego zaostrzenia,
- użycie terapii ratunkowej,
- profil bezpieczeństwa.

- a) Charakterystyka dotyczy 413 pacjentów.
 b) Przed podaniem BD.
 c) Wzrost FEV1 o $\geq 12\%$ oraz ≥ 200 ml.
 d) Czas trwania RI wynosił od 7–10 dni.

DB2116134

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w porównaniu z preparatem złożonym FP/SAL.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci ambulatoryjni,
2. świadoma zgoda na udział w badaniu,
3. Wiek ≥ 40 lat,
4. zdiagnozowana umiarkowana lub ciężka postać POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS), z rzadko występującymi zaostrzeniami choroby,
5. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
6. FEV1/FVC $< 0,70$ przed i po podaniu BD oraz FEV1: 30–70% w.n. po podaniu BD,
7. duszność w skali mMRC ≥ 2 ,
8. w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wyłączenia

1. Ciąża, laktacja, lub plan zajścia w ciążę w trakcie trwania badania,
2. astma,
3. inne choroby oddechowe: niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc, inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie,
4. jakiegokolwiek istotne klinicznie niekontrolowane choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne, hepatologiczne, immunologiczne, endokrynne, hematologiczne i/lub choroby nowotworowe w remisji w przeciągu < 5 lat przed przystąpieniem do badania,
5. istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG,
6. alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznych, $\beta 2$ -agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu oraz schorzenia (takie jak jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), które w opinii lekarza prowadzącego stanowią przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu lub stosowania wziewnych leków antycholinergicznych,
7. hospitalizacja w związku z zapaleniem płuc w ciągu ostatnich 12 tyg.,
8. resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 mies.,
9. niemożność wstrzymania się od przyjmowania salbutamolu na 4 godz. przed wizytą,
10. stosowanie:
 - a. terapii tlenowej przez ≥ 12 godz./dobę,
 - b. CS w postaci w postaci depot w ciągu 12 tyg. przed wizytą 1.,
 - c. preparatów ziołowych potencjalnie zawierających SCS, OCS, antybiotyków (na infekcje dolnych dróg oddechowych), silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4, w ciągu 6 tyg. przed wizytą 1.,
 - d. produktów złożonych ICS/LABA (w ciągu 30 dni przed wizytą 1.,
 - e. inhibitorów PDE-4 w ciągu 14 dni przed wizytą 1.,
 - f. preparatów LAMA w ciągu 7 dni przed wizytą 1.,
 - g. teofiliny, doustnych inhibitorów leukotrienu (zafirlukast, montelukast, zileuton), doustnych LABA, wziewnych LABA w ciągu 48 godz. przed wizytą 1.,
 - h. doustnych SABA w ciągu 12 godz. przed wizytą 1.
 - i. wziewnych kromoglikanów lub nedokromilu w ciągu 24 godz. przed wizytą 1.,
 - j. wziewnych SABA, SAMA lub ich kombinacji w ciągu 4 godz. przed wizytą 1.,
 - k. badanych produktów leczniczych w przeciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (którekolwiek jest dłuższe),
11. regularne stosowanie nebulizowanych preparatów SABA,
12. uczestnictwo w ostrej fazie programu rehabilitacji oddechowej w ciągu ostatnich 4 tyg.,
13. nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 2 lat,
14. afiliacja z ośrodkiem badawczym,

DB2116134			
15. ≥ 1 zaostrzenie POChP w okresie 12 mies. przed badaniem,			
16. nieumiejętność czytania.			
POPULACJA			
	UMEC/VI	FP/SAL	
Liczebność grup	358	359 ^a	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	61,8 (7,94)	61,4 (8,06)	
Odsetek mężczyzn	73%	71%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,4 ^b	1,5 ^b	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd	
Odsetek stosujących ICS	0%	0%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	0%	0%	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd	
Odsetek aktualnie palących	57%	61%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	1000/100	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	500/50 x 1 inh./BID	
Typ inhalatora	DPI (Elipta)	DPI (Diskus)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: bd		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	14–15 (RI: 1–2; OI: 12; FU: 1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I° punkt końcowy	Zmiana średniej ważonej wartości FEV1 mierzonej seryjnie przez okres 24 h w dniu 84.		

DB2116134	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; z maskowaniem
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 24 (7%); FP/SAL: 18 (5%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: s-FEV1, t-FEV1, • profil bezpieczeństwa.

- a) Charakterystyka dotyczy 358 pacjentów.
b) Przed podaniem BD.

DB2114634

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 65,5/25 w porównaniu z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI (65,5/25) oraz PLC.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci ambulatoryjni,
2. świadoma zgoda na udział w badaniu,
3. rasa azjatycka,
4. wiek ≥ 40 lat,
5. zdiagnozowana POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS),
6. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
7. FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1 $\leq 70\%$ w.n. po podaniu BD,
8. duszność w skali mMRC ≥ 2 .

Kryteria wyłączenia

1. Ciąża, laktacja, lub plan zajścia w ciążę w trakcie trwania badania,
2. astma,
3. inne choroby oddechowe: niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc, inne niekontrolowane choroby istotne klinicznie,
4. jakiegokolwiek istotne klinicznie niekontrolowane choroby kardiowaskularne, neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne, hepatologiczne, immunologiczne, endokrynne, hematologiczne i/lub choroby nowotworowe w remisji w przeciągu < 5 lat przed przystąpieniem do badania,
5. zdjęcie rentgenowskie lub wynik tomografii komputerowej (wykonane w okresie do 6 mies. przed wizytą 1.) wskazujący na klinicznie istotne nieprawidłowości niebędące skutkiem POChP,
6. alergia bądź nadwrażliwość na leki będące antagonistami receptorów muskarynowych, antycholinergicznymi, $\beta 2$ -agonistów, laktozę, mleko lub stearynian magnezu oraz schorzenia (takie jak jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego), które w opinii lekarza prowadzącego stanowią przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu lub stosowania wziewnych leków antycholinergicznymi,
7. hospitalizacja w związku z zaostrzeniem POChP lub zapaleniem płuc w ciągu ostatnich 12 tyg.,
8. resekcja płuc w ciągu ostatnich 12 mies.,
9. istotne klinicznie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, EKG,
10. niemożność wstrzymania się od przyjmowania salbutamolu na 4 godz. przed wizytą,
11. stosowanie terapii tlenowej przez ≥ 12 godz./dobę,
12. regularne stosowanie nebulizowanych preparatów SABA,
13. uczestnictwo w ostrej fazie programu rehabilitacji oddechowej w ciągu ostatnich 4 tyg.,
14. nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 2 lat,
15. afiliacja z ośrodkiem badawczym,
16. stosowanie w przeszłości UMEC i/lub VI.

POPULACJA

UMEC/VI	PLC
---------	-----

DB2114634			
Liczebność grup	194	193	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64,0 (8,71)	64,3 (8,78)	
Odsetek mężczyzn	94%	92%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd	
Odsetek stosujących ICS	bd	bd	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd	
Odsetek aktualnie palących	bd	bd	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	x	
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	x	
Typ inhalatora	NDPI (Ellipta)	x	
Użycie spejsera	bd	x	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: bd Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]	24		
Okres obserwacji [tyg.]	26–27 (RI: 1–2; OI: 24; FU:1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Wartości t-FEV1 w dniu 169		
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z UMEC/VI		
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.		

DB2114634	
Utrata z badania (1 pkt)	UMECM/I: 28 (14%); PLC: 32 (17%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, s-FEV (0–6h) w dniu 1. • duszność w skali TDI, • profil bezpieczeństwa.
a) Pełny opis kryteriów włączenia i wyłączenia w pełnym raporcie badania, b) Charakterystyka dotyczy 258 pacjentach, c) Przed podaniem BD. d) Po podaniu BD.	

3.2. Badania dla komparatorów

Aaron 2007		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonej terapii TIO + SAL oraz TIO + FP/SAL w porównaniu z TIO. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO + SAL oraz TIO.		
Kryteria włączenia		
1. Wiek \geq 35 lat, 2. umiarkowana lub ciężka postać POChP, 3. \geq 1 zaostrzenie w okresie 12 mies. wymagające zastosowania antybiotyku i/lub OCS, 4. palacze lub byli palacze \geq 10 paczkołał, 5. wartość FEV1/FVC $<$ 0,7 i FEV1 $<$ 65% w.n. i po podaniu BD.		
Kryteria wyłączenia		
1. Astma, zdiagnozowana przed 40 r.ż., 2. przewlekła niewydolność serca ze współwystępującą dysfunkcją lewej komory, 3. przewlekłe stosowanie doustnego prednizonu, 4. zaostrzenia wymagające zastosowania doustnych lub dożylnych antybiotyków lub steroidów w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badania, 5. zaawansowana jaskra, 6. poważna niedrożność dróg moczowych, 7. przebyty przeszczep płuc lub operacja zmniejszająca objętość płuc, 8. obustronne rozszerzenie oskrzeli.		
POPULACJA		
	TIO + SAL	TIO
Liczebność grup	148	156
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	67,6 (8,2)	68,1 (8,9)
Odsetek mężczyzn	57%	54%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	1,00 (0,44) ^a / 1,08 (0,43) ^b	1,01 (0,38) ^a / 1,08 (0,40) ^b
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	38,0 (13,1) ^a / 41,2 (13,0) ^b	38,7 (12,9) ^a / 42,1 (13,5) ^b
Odsetek stosujących ICS	34,9% ^c	25,3% ^c
Odsetek stosujących ICS/LABA	43,9% ^c	51,9% ^c
Odsetek pacjentów z \geq 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	24,3%	26,9%

Aaron 2007			
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)		bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu		bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)		bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium		bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	10 (18) + 100 (bd)		10 (18)
Schemat dawkowania	10 x 1 inh./QD + 25 x 2 inh./BID		10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler) pMDI (Evohaler)		DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	TAK (Aerochamber plus)		bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: tlenoterapia, antyleukotrieny, metyloksantyny		
Okres interwencji [tyg.]	52		
Okres obserwacji [tyg.]	52		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I° punkt końcowy	Zaostrzenia POChP		
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda komputerowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z SAL		
Analiza wyników	ITT		
Utrata z badania (1 pkt)	I ^d : TIO + SAL: 20 (14%); TIO: 30 (19%); II ^e : TIO + SAL: 44 (30%); TIO: 44 (28%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Sponsor badania	The Canadian Institutes of Health Research and The Ontario Thoracic Society		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, • jakość życia w skali SGRQ, • duszność w skali TDI i CRDQ, • zaostrzenia ogółem, zaostrzenia wymagające hospitalizacji, liczba zaostrzeń • kontrola objawów choroby, • hospitalizacje ogółem, z powodu POChP • profil bezpieczeństwa. 		

a) Przed podaniem BD.

- b) Po podaniu BD.
 c) Przed rozpoczęciem badania. Stosowanie ICS lub ICS/LABA w trakcie trwania badania było zabronione.
 d) Zaprzestali stosowania terapii i nie ukończyli badania.
 e) Zaprzestali stosowania terapii i ukończyli badania.

ARISE

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii preparatu złożonego INDA/GLY w porównaniu z TIO.

Kryteria włączenia

1. Populacja azjatycka,
2. wiek ≥ 40 lat,
3. umiarkowana do ciężkiej postać POChP (kategoria II lub III wg GOLD),
4. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet,
5. wartość FEV1/FVC $< 0,7$ i FEV1 30%–80% w.n. po podaniu BD.

Kryteria wyłączenia

1. współwystępujące choroby płuc,
2. potrzeba długotrwałej terapii tlenowej,
3. infekcja dolnych dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed badaniem,
4. astma,
5. nowotwór złośliwy (w tym rak płuc), leczony lub nie, w okresie ostatnich 5 lat,
6. współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego,
7. zdiagnozowany niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny,
8. uczestnictwo w aktywnej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej,
9. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na preparaty antycholinergiczne, LABA, LAMA lub aminy sympatomimetyczne.

POPULACJA

	INDA/GLY	TIO
Liczebność grup	121 ^a	39
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	69,3 (6,79)	69,4 (6,9)
Odsetek mężczyzn	95,8%	94,9%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd
	III	bd
	IV	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem	bd	bd

ARISE		
salbutamolu i ipratropium		
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowa dostarczana (uwalniana) [µg]	85/43 (110/50)	10 (18)
Schemat dawkowania	85/43 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler)	DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: TAK (brak opisu) Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	53 (RI: 1; OI: 52)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne	
I° punkt końcowy	AE, SAE lub zgon	
Randomizacja (1 pkt)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	NIE	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	INDA/GLY: 17 (14%), TIO:1 (2,6%), przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	Novartis	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • parametry spirometryczne: t-FEV1, IC, t-FVC, • użycie terapii ratunkowej, • jakość życia w skali SGRQ, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Charakterystyka dotyczy 119 pacjentów,

ENLIGHTEN	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu INDA/GLY w porównaniu z PLC.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. świadoma zgoda na udział w badaniu, 3. umiarkowana do ciężkiej postać POChP (kategoria II lub III wg GOLD 2008), 4. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 5. współczynnik występowania codziennych objawów (ang. <i>Total daily Symptom Score</i>) POChP ≥ 1 przez 4 z 7 dni przed randomizacją, 6. FEV1/FVC $< 70\%$ oraz wartość FEV1:30–80% w.n. po podaniu BD. 	
Kryteria wyłączenia	
Kryteria ogólne:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja, 2. możliwość zajścia w ciążę, 	

ENLIGHTEN

3. cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II,
4. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na preparaty antycholinergiczne, LABA, LAMA lub aminy sympatomimetyczne,
5. zespół długiego QT, lub wydłużony QT (450 ms) w trakcie pomiaru (metoda Fridericia) na wizycie 2.,
6. istotne klinicznie, nieprawidłowe wyniki EKG,
7. istotne klinicznie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub istotne schorzenia takie jak: niestabilna niedokrwienna choroba serca, lewokomorowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, arytmie serca, niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny, choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat przed przystąpieniem do badania (z wykluczeniem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego, jaskra z wąskim kątem przesączania, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do poważnej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu lub inne schorzenia wpływające na przestrzeganie zaleceń, bezpieczeństwo pacjenta, zaburzające ocenę interwencji,
8. nieumiejętność użycia elektronicznego dzienniczka,
9. niewiarygodność lub potencjalne niestosowanie się do zaleceń przez pacjenta,
10. stosowanie żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed badaniem lub w fazie *run-in*.

Kryteria specyficzne dla POChP:

11. pacjenci wymagający długoterminowej tlenoterapii, tj. >15 h/dobę z powodu przewlekłego niedotlenienia,
12. zaostrzenia wymagające stosowania antybiotyków, OCS lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania,
13. infekcje dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,
14. inne schorzenia oddechowe, takie jak gruźlica płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie płucne,
15. przebyta lobektomia lub resekcja płuc lub transplantacja płuc,
16. astma (objawiająca się m.in. poziomem eozynofili >600/mm³, lub zdiagnozowana przed 40 r.ż.),
17. egzema, podwyższony poziom IgE lub pozytywny wynik testów skórnych,
18. pacjenci z alergicznym nieżytem nosa używający naprzemiennie antagonistów H₁ i CS donosowych,
19. zdiagnozowany niedobór α1-antytrypsyny,
20. pacjenci uczestniczący w fazie aktywnej nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej.

POPULACJA			
	INDA/GLY	PLC	
Liczebność grup	226 ^a	113	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	62,5 (8,81)	62,9 (8,14)	
Odsetek mężczyzn	77,3%	76,1%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	5,82 (5,74)	5,46 (5,10)	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,43 (0,52) ^b / 1,62 (0,52) ^c	1,49 (0,52) ^b / 1,69 (0,51) ^c	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	56,39 (13,27) ^c	59,43 (12,5) ^c	
Odsetek stosujących ICS	45,8%	38,9%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	31,6%	36,3%	
Odsetek aktualnie palących	45,3%	45,1%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	68,4	80,5
	III	31,1	18,6
	IV	0	0
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i Ipratropium [%] (SD)	15,74 (14,84)	15,59 (14,53)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem	bd	bd	

ENLIGHTEN		
salbutamolu i ipratropium		
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowa dostarczana (uwalniana) [μ g]	85/43 (110/50)	x
Schemat dawkowania	85/43 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler)	x
Użycie spejsera	bd	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS	
Okres interwencji [tyg.]	52	
Okres obserwacji [tyg.]	~59 (W: 1 ^d ; RI: 2; OI: 52; FU: 4)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Equivalence</i> w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa ^e <i>Superiority</i> w odniesieniu do oceny skuteczności	
I ^o punkt końcowy	Liczba pacjentów z AE, SAE lub zgonem	
Randomizacja (1 pkt)	TAK, ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, PLC identyczne z INDA/GLY	
Analiza wyników	mlTT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	INDA/GLY: 32 (14%); PLC: 24 (21%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, FEV1, FVC, • wyniki badań hematologicznych i biochemicznych krwi, • parametry opisujące oznaki czynności życiowych, • QT • Kontrola objawów choroby, • Stosowanie terapii ratunkowej, • inne dotyczące profilu bezpieczeństwa. 	

a) Charakterystyka dotyczy 225 pacjentów.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

d) Do 7 dni.

e) Poziom potasu i glukozy w osoczu, podwyższone tętno, podwyższone ciśnienie krwi i QTc.

INTRUST-1	
Wielośrodawkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej INDA + TIO w porównaniu z monoterapią TIO.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. umiarkowana do ciężkiej postać POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2007), 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1/FVC $< 70\%$ i FEV1 30–65% w.n. po podaniu BD. 	

INTRUST-1			
Kryteria wyłączenia			
1. Zaostrzenia wymagające stosowania SCS i/lub antybiotyków i/lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, 2. infekcje dróg oddechowych w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, 3. współistniejące choroby płuc lub układu sercowo-naczyniowego, 4. astma, 5. cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II, 6. rak płuc obecnie lub w przeszłości, 7. BMI <15 lub >40 kg/m ²			
POPULACJA			
	TIO + INDA	TIO	
Liczebność grup	570	564 ^a	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64 (9,07)	63,4 (9,22)	
Odsetek mężczyzn	70%	67%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	7,1 (6,12)	6,6 (6,45)	
FEV1 [l] średnia (SD)	1,15 (0,357) ^b / 1,32 (0,367) ^c	1,15 (0,384) ^b / 1,33 (0,418) ^c	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	48,3% (9,70) ^c	48,9% (11,46) ^c	
Odsetek stosujących ICS	52%	52%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	bd	bd	
Odsetek aktualnie palących	40%	36%	
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	47	47
	III	53	53
	IV		
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	16,5 (14,48)	17,3 (17,13)	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD) ^d	bd	bd	
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	120 (150) + 10 (18)	10 (18)	
Schemat dawkowania	120 x 1 inh./QD + 10 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler) + DPI (HandiHaler)	DPI (HandiHaler)	
Użycie spejsera	bd	bd	
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]	12		
Okres obserwacji [tyg.]	12		

INTRUST-1	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Wartości FEV1 (AUC 5 min.–8 h)
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda (IVRS); ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania POChP
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z INDA
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	INDA + TIO: 39 (7%); TIO: 35 (6%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, t-FEV1, IC • użycie terapii ratunkowej, • kontrola objawów choroby, • profil bezpieczeństwa.

a) Charakterystyka dotyczy 561 pacjentach.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

d) Odwracalność po podaniu ipratropium: 18,5 (15,68) vs 16,6 (14,10).

INTRUST-2		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej INDA + TIO w porównaniu z monoterapią TIO.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. umiarkowana do ciężkiej postać POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2007), 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1/FVC $< 70\%$ i FEV1 30-65% w.n. po podaniu BD. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaostrzenia wymagające stosowania SCS i/lub antybiotyków i/lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, 2. infekcje dróg oddechowych w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania, 3. współistniejące choroby płuc lub układu sercowo-naczyniowego, 4. astma, 5. cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II, 6. rak płuc obecnie lub w przeszłości. 		
POPULACJA		
	TIO + INDA	TIO
Liczebność grup	572	570
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,1 (8,83)	62,8 (8,98)
Odsetek mężczyzn	63%	68%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	7,3 (6,48)	7,1 (6,26)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,14 (0,364) ^a / 1,29 (0,368) ^b	1,15 (0,356) ^a / 1,32 (0,374) ^b

INTRUST-2		
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	48,6 (9,74) ^b	48,6 (9,76) ^b
Odsetek stosujących ICS	57%	51%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	38%	43%
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	46
	III	54
	IV	54
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	16,3 (15,85)	16,5 (16,27)
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD) ^p	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	120 (150) + 10 (18)	10 (18)
Schemat dawkowania	120 x 1 inh./QD + 10 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler) + DPI (HandiHaler)	DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	12	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I ^o punkt końcowy	Wartości FEV1 (AUC 5 min.–8 h)	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; metoda (IVRS); ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania POChP	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z INDA	
Analiza wyników	mlTT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	INDA + TIO: 29 (5%); TIO: 37 (6%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	

INTRUST-2**Parametry podlegające ocenie w badaniu**

- Parametry spirometryczne: FEV1, t-FEV1, IC
- użycie terapii ratunkowej,
- kontrola objawów choroby,
- profil bezpieczeństwa.

- a) po podaniu salbutamolu.
b) Odwracalność po podaniu ipratropium: 16,4 (15,32) vs 16,5 (15,20).

QUANTIFY

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu INDA/GLY w porównaniu z terapią złożoną TIO + FORM.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. umiarkowana do ciężkiej postać POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2010),
3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkołat,
4. wartość FEV1/FVC $< 70\%$ i FEV1 30–80% w.n. po podaniu BD.

Kryteria wyłączenia

1. Ciąża, laktacja, możliwość zajścia w ciążę,
2. zespół wydłużonego QT,
3. cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II,
4. zaostrzenie POChP lub infekcja dróg oddechowych w okresie 6 tyg. przed przystąpieniem do badania (*screening*),
5. astma,
6. przebyta lobektomia płuc, operacja zmniejszająca objętość płuc, przeszczep płuc,
7. współistniejące choroby płuc,
8. pacjenci wymagający długoterminowej tlenoterapii ($> 15\text{h}/\text{dobę}$).

POPULACJA

	INDA/GLY	TIO + FORM
Liczebność grup	476	458
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	62,6 (8,43)	63,1 (8,15)
Odsetek mężczyzn	67%	65%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	bd	bd
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd
	III	bd
	IV	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	bd	bd

QUANTIFY		
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	85/43 (110/50)	10 (18) + 24 (bd)
Schemat dawkowania	85/43 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD + 12 x 1 inh./BID
Typ inhalatora	DPI (Breezhaer)	DPI (HandiHaler) + DPI (Aerolizer)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: bd Leczenie dodatkowe: bd	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	26	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	Non-inferiority / Superiority	
I° punkt końcowy	Jakość życia w skali SGRQ-C	
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK; PLC identyczne z INDA/GLY, TIO i FORM	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (1 pkt)	INDA/GLY: 61 (13%); TIO + FORM: 52 (11%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia w skali SGRQ-C, • parametry spirometryczne: FEV1, t-FEV1, • duszność w skali TDI, • zaostrzenia ogółem i zaostrzenia wymagające hospitalizacji, • kontrola objawów choroby, • profil bezpieczeństwa. 	

SHINE	
Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonego preparatu indakaterol/glikopirionium (INDA/GLY) w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno, a także z TIO i PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona INDA/GLY, TIO i PLC.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥40 lat, 2. świadoma zgoda na udział w badaniu, 3. umiarkowana-ciężka postać POChP (st. II lub III wg kryteriów GOLD 2008), 4. palacze lub byli palacze ≥10 paczkolet, 5. wartość FEV1 ≥30% i <80% w.n. po podaniu BD, 6. wartość FEV1/FVC <70% po podaniu BD, 7. współczynnik występowania codziennych objawów (ang. <i>Total daily Symptom Score</i>) POChP ≥1 przez 4 z 7 dni przed 	

SHINE

randomizacją.

Kryteria wyłączenia^a

Kryteria ogólne:

1. ciąża lub laktacja,
2. możliwość zajścia w ciążę,
3. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na preparaty antycholinergiczne, LABA, LAMA, aminy sympatomimetyczne lub laktozę (lub jakąkolwiek substancję pomocniczą)
4. zespół długiego QT, lub wydłużony QT (450 ms) w trakcie pomiaru (metoda Fridericia) na wizycie 2.,
5. klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG,
6. cukrzyca typu I lub źle kontrolowana cukrzyca typu II,
7. nieosiągnięcie na 2. wizycie wyniku spirometrii zgodnego z kryteriami włączenia,
8. jaskra z wąskim kątem przesączania, objawowy przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu,
9. choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat przed przystąpieniem do badania (za wyjątkiem raka zlokalizowanego raka podstawnomórkowego skóry,
10. istotne klinicznie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub istotne schorzenia takie jak: niestabilna niedokrwienność choroby serca, niewydolność lewokomorowa serca, zawał mięśnia sercowego, arytmie serca, niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny, lub inne schorzenia wpływające na przestrzeganie zaleceń, bezpieczeństwo pacjenta, zaburzające ocenę interwencji,
11. nieumiejętność użycia elektronicznego dzienniczka,
12. niewiarygodność lub potencjalne niestosowanie się do zaleceń przez pacjenta.

Kryteria specyficzne dla POChP:

1. pacjenci wymagający długoterminowej tlenoterapii, tj. >15 h/dobę z powodu przewlekłego niedotlenienia,
2. zaostrzenia wymagające stosowania antybiotyków, OCS lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania,
3. infekcje dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,
4. inne schorzenia oddechowe, takie jak gruźlica płuc, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie płucne,
5. przebyta resekcja płuc lub transplantacja płuc,
6. astma (objawiająca się m.in. poziomem eozynofili >600/mm³, lub zdiagnozowana przed 40 r.ż.),
7. egzema, podwyższony poziom IgE lub pozytywny wynik testów skórnych,
8. pacjenci z alergicznym nieżytem nosa używający naprzemiennie antagonistów H₁ i CS donosowych,
9. zdiagnozowany niedobór α1-antytrypsyny,
10. pacjenci uczestniczący w fazie aktywnej nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej.

	POPULACJA		
	INDA/GLY	TIO	PLC
Liczebność grup	475 ^a	483 ^a	234 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64 (8,9)	63,5 (8,7)	64,4 (8,6)
Odsetek mężczyzn	76%	75%	73%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	6,0 (5,5)	6,1 (5,5)	6,4 (5,7)
FEV1 [l] średnia (SD)	1,3 (0,5) ^b / 1,5 (0,5) ^c	1,3 (0,5) ^b / 1,5 (0,5) ^c	1,3 (0,5) ^b / 1,5 (0,5) ^c
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	55,7 (13,2) ^c	55,1 (13,5) ^c	55,2 (12,7) ^c
Odsetek stosujących ICS	56,5%	59%	58%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥1 zaostrzeniem POChP	26%	24%	21%
Odsetek aktualnie palących	40,5%	39%	40%
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd	bd

SHINE			
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)	20,4 (16,8)	20,6 (17,5)	19,3 (15,9)
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	85/43 (110/50)	10 (18)	x
Schemat dawkowania [µg]	85/43 x 1 inh./QD	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	DPI (Breezhaler)	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera	bd	bd	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]	26		
Okres obserwacji [tyg.]	33 (W:1; RI: 2; OI: 26; FU: 4)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania INDA/GLY vs PLC, INDA, GLY i <i>non-inferiority</i> dla porównania INDA/GLY vs TIO.		
I° punkt końcowy	Średnia wartość t-FEV1		
Randomizacja (2 pkt)	TAK; ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu i stosowanie ICS, metodą IVRS		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia w ramieniu TIO.		
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.		
Utrata z badania (1 pkt)	INDA/GLY 38 (8%), TIO: 42 (9%), PLC: 45 (19%); prawidłowy opis utraty z badania.		
Ocena w skali Jadad	3/5		
Sponsor badania	Novartis Pharma AG		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, t-FVC, FEV1 (AUC), p-FEV1, • kontrola POChP, • duszność w skali TDI, • jakość życia w skali SGRQ, • zaostrzenia POChP i hospitalizacje, • użycie terapii ratunkowej, • profil bezpieczeństwa. 		

a) Charakterystyka dotyczy 474 pacjentów w grupie INDA/GLY, 480 pacjentów w grupie TIO oraz 232 pacjentów w grupie PLC.

b) Przed podaniem BD.

c) Po podaniu BD.

SPARK	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność stosowania złożonego preparatu INDA/GLY w porównaniu z GLY oraz TIO. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce	

SPARK

uwzględniono wyłącznie ramiona INDA/GLY oraz TIO

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. ciężka do bardzo ciężkiej postać POChP (kategoria III lub IV wg kryteriów GOLD 2008) z ryzykiem zaostrzeń,
3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkołat,
4. wartość FEV1/FVC $< 70\%$ i FEV1 $< 50\%$ w.n. po podaniu BD,
5. ≥ 1 zaostrzenie ciągu roku przed rozpoczęciem badania, które wymagało zastosowania SCS i/lub antybiotyków.

Kryteria wyłączenia^a

1. Ciąża lub laktacja,
2. możliwość zajścia w ciążę,
3. pacjenci wymagający długotrwałej tlenoterapii (>15 h/dobę) z powodu przewlekłego niedotlenienia,
4. zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (doustnych lub dożylnych), antybiotyków lub hospitalizacji w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania,
5. infekcja dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,
6. współistniejące choroby płuc, np. aktywna gruźlica płuc, klinicznie istotne rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, śródmiąższowe choroby płuc lub nadciśnienie płucne,
7. przebyta lobektomia lub resekcja płuc lub transplantacja płuc,
8. istotne klinicznie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub istotne schorzenia takie jak: niestabilna niedokrwienność serca, zawał mięśnia sercowego, arytmie serca, niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, stan hiperadrenergiczny, choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat przed przystąpieniem do badania (z wyjątkiem zlokalizowanego rakopodstawno komórkowego skóry, jaskra z wąskim kątem przesączenia, przerost prostaty, zwężenie szyi pęcherza moczowego, umiarkowana do poważnej niewydolność nerek, zatrzymanie moczu lub inne schorzenia wpływające na przestrzeganie zaleceń, bezpieczeństwo pacjenta, zaburzające ocenę interwencji,
9. astma (objawiająca się m.in. poziomem eozynofili $>600/\text{mm}^3$, lub zdiagnozowana przed 40 r.ż.),
10. pacjenci z alergicznym nieżytem nosa używający naprzemiennie antagonistów H_1 i CS donosowych,
11. egzema, podwyższony poziom IgE lub pozytywny wynik testów skórnych w przebiegu 5 lat przed badaniem,
12. zdiagnozowany niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny,
13. pacjenci uczestniczący w fazie aktywnej nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej,
14. cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II,
15. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na preparaty antycholinergiczne, LABA, LAMA lub aminy sympatomimetyczne,
16. zespół długiego QT, lub wydłużony QT (450 ms) w trakcie pomiaru (metoda Fridericia) na wizycie 2.,
17. istotne klinicznie, nieprawidłowe wyniki EKG,
18. pacjenci wymagający dodatkowego leczenia POChP i pokrewnych schorzeń po rozpoczęciu badania,
19. zażywanie niedozwolonych interwencji,
20. nieumiejętność użycia inhalatorów DPI oraz MDI,
21. nieumiejętność użycia elektronicznego dzienniczka,
22. niewiarygodność lub potencjalne niestosowanie się do zaleceń przez pacjenta,
23. użycie innych badanych produktów leczniczych w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (którekolwiek było dłuższe) przed badaniem,
24. stosowanie żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed badaniem,
25. stosowanie inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, pneumokokom, lub jakiegokolwiek innej inaktywowanej szczepionki w ciągu 48 godz. przed badaniem.

POPULACJA

	INDA/GLY	TIO
Liczebność grup	741 ^b	742 ^b
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,1 (8,1)	63,6 (7,8)
Odsetek mężczyzn	76%	75%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	7,2 (5,8)	7,2 (5,5)
FEV1 [l] średnia (SD)	0,91 (0,30) ^c / 1,04 (0,3) ^d	0,89 (0,30) ^c / 1,04 (0,3) ^d
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	37,0 (8,1) ^c	37,4 (8,1) ^c
Odsetek stosujących ICS	75%	76%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	99%	99%

SPARK		
Odsetek aktualnie palących		38% 37%
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	0 0
	III	79 79
	IV	21 21
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)		17,2 (19,6) 18,9 (19,3)
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu		bd bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)		bd bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium		bd bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobową dostarczaną (uwalnianą) [µg]		85/43 (110/50) 10 (18)
Schemat dawkowania		85/43 x 1 inh./QD 10 x 1 inh./QD
Typ inhalatora		DPI (Breezhaler) DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera		bd bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	64	
Okres obserwacji [tyg.]	70 (Ri: 2; Oi: 64 ^b ; FU:4)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I° punkt końcowy	Zaostrzenia POChP	
Randomizacja (2 pkt)	TAK; ze stratyfikacją ze względu na palenie tytoniu i stosowanie ICS, metodą IVRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	brak zaślepienia w ramieniu TIO	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii oraz wykluczeniem 9 pacjentów z ośrodka którym nie zachowano standardów dobrej praktyki klinicznej	
Utrata z badania (1 pkt)	INDA/GLY: 171 (23%); TIO: 183 (25%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: t-FEV1, FVC • jakość życia w skali SGRQ, • zaostrzenia • użycie terapii ratunkowej, • profil bezpieczeństwa. 	

a) Pełny opis kryteriów włączenia i wyłączenia w raporcie z badania.

b) Charakterystyka dotyczy 729 pacjentów w grupie INDA/GLY i 737 pacjentów w grupie TIO.

- c) Przed podaniem BD.
d) Po podaniu BD.
e) Co najmniej 64 tyg.
f) w publikacji nie sprecyzowano jakiego BD użyto do badania odwracalności obturacji.

Tashkin 2009

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonej terapii TIO + FORM w porównaniu z TIO.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat,
2. zdiagnozowana POChP,
3. obecność objawów choroby w trakcie dnia lub nocy, w tym duszności, w przeciągu ≥ 4 z 7 dni przed rozpoczęciem badania,
4. wartość FEV1/FVC $< 0,7$ i FEV1 30%–70% w.n. lub $> 0,75$ l i po podaniu BD.

Kryteria wyłączenia

1. Astma,
2. inne istotne klinicznie schorzenia mogące mieć wpływ na przebieg leczenia,
3. zaprzestanie palenia w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania,
4. podłączenie do respiratora w związku z niewydolnością oddechową w okresie roku poprzedzającego badanie,
5. tlenoterapia (≥ 2 l/min. lub przez > 2 h/dobę),
6. rozpoczęcie rehabilitacji oddechowej w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania,
7. konieczność ciągłego utrzymania pozytywnego ciśnienia powietrza w jamie nosowej,
8. konieczność stosowania wentylacji nieinwazyjnej,
9. istotne klinicznie choroby układu oddechowego inne niż POChP (rozszerzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, gruźlica),
10. bezdech senny,
11. przewlekła jaskra z wąskim kątem przesączania,
12. objawowy przerost prostaty,
13. zwężenie szyjki pęcherza moczowego,
14. konieczność stosowania przewlekłej lub profilaktycznej antybiotykoterapii.

POPULACJA

	TIO + FORM	TIO
Liczebność grup	124	131
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	63,8 (8,7)	63,9 (8,5)
Odsetek mężczyzn	65%	68%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	bd	bd
Odsetek stosujących ICS	27%	27%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	bd
Odsetek aktualnie palących	49%	46%
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd
	III	bd
	IV	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem	bd	bd

Tashkin 2009		
salbutamolu i ipratropium [%] (SD)		
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	10 (18) + 24 (bd)	10 (18)
Schemat dawkowania	10 x 1 inh. QD + 12 x 1 inh. BID	10 x 1 inh. QD
Typ inhalatora	DPI (HandiHaler) + DPI (Aerolizer)	DPI (HandiHaler)
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: salbutamol. Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce lub SCS w przypadku zaostrzeń	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	16 (W: 2, RI: 2; OI: 12)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I° punkt końcowy	Wartości FEV1 (AUC 0–4h) po 12 tyg. terapii	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, metody metoda komputerowa	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, PLC identyczne z FORM	
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.	
Utrata z badania (0 pkt)	TIO + FORM: 18 (15%), TIO: 8 (6%), opis utraty pacjentów z badania niepełny	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Schering Corporation, Merck & Co. Inc.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, • jakość życia w skali SGRQ, • duszność w skali TDI • kontrola objawów choroby, • użycie terapii ratunkowej, • zaostrzenia • profil bezpieczeństwa. 	

Vogelmeier 2008

Randomizowane, wielośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej TIO + FORM w porównaniu z obiema substancjami podawanymi osobno i z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona TIO + FORM, TIO i PLC.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 40 lat w chwili zdiagnozowania POChP,
2. stabilna postać POChP wg GOLD,
3. palacze lub byli palacze ≥10 paczkolet,
4. wartość FEV1/FVC ≤70% i wartość FEV1 <70% w.n.,

Vogelmeier 2008

5. wartość FEV1 $\geq 1,00$ l,
6. obecność objawów w okresie ≥ 4 z 7 dni przed randomizacją (współczynnik objawów > 0).

Kryteria wyłączenia

1. Infekcja dróg oddechowych w okresie 1 mies. przed badaniem,
2. hospitalizacja z powodu ostrego zaostrzenia POChP w okresie 1 mies. przed badaniem,
3. klinicznie istotne schorzenia (np. choroba niedokrwienna serca), mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania lub jego *compliance*.

POPULACJA

		TIO + FORM	TIO	PLC
Liczebność grup		207	221	209
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		62,6 (8,8)	63,4 (9,5)	62,5 (8,6)
Odsetek mężczyzn		79%	79%	78%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)		7,2 (7,0)	6,9 (6,3)	6,7 (6,1)
FEV1 [l] średnia (SD)		1,48 (0,36)	1,50 (0,39)	1,50 (0,39)
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)		50,4 (10,5)	51,6 (11,2)	51,1 (11,0)
Odsetek stosujących ICS		bd	bd	bd
Odsetek stosujących ICS/LABA		bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP		bd	bd	bd
Odsetek aktualnie palących		bd	bd	bd
Stopień nasilenia wg GOLD (odsetek pacjentów)	II	bd	bd	bd
	III	bd	bd	bd
	IV	bd	bd	bd
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu [%] (SD)		11,0 (10,4)	9,9 (11,4)	11,4 (14,1)
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu ^a		30	26,2	28,7
Średnia odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium [%] (SD)		bd	bd	bd
Odsetek pacjentów wykazujących odwracalność obturacji pod wpływem salbutamolu i ipratropium		bd	bd	bd
SCHEMAT BADANIA				
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]		10 (18) + 20	10 (18)	x
Schemat dawkowania [μ g]		10 x 1 inh./QD + 10 x 1 inh./BID	10 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora		DPI (HandiHaler) + DPI (bd)	DPI (HandiHaler)	x
Użycie spejsera		bd	bd	x
Kointerwencje (POChP)		Leczenie ratunkowe: salbutamol Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce		
Okres interwencji [tyg.]		24		
Okres obserwacji [tyg.]		28 (W: 2; RI: 2; OI: 24)		

Vogelmeier 2008	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> dla porównania FORM vs PLC
Io punkt końcowy	Wartość FEV1 mierzona 2 h po podaniu interwencji po 24 tyg.
Randomizacja (1 pkt)	TAK; bez stratyfikacji, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (0 pkt)	Brak zaślepienia TIO
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (1 pkt)	TIO + FORM: 25 (12%), TIO: 29 (13%); PLC: 30 (14%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry spirometryczne: FEV1, FVC, PEF, • zaostrzenia, • kontrola POChP, • jakość życia w skali SGRQ, • użycie terapii ratunkowej, • 6MWT, • profil bezpieczeństwa.

a) odwracalność $\geq 15\%$.

4. DODATKOWE DANE SKUTECZNOŚĆ / BEZPIECZEŃSTWO

4.1. UMEC/VI (55/22) vs PLC

4.1.1. Czynność płuc

Tabela 8.

Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [l]	12	413	0,186* (0,23)	280	-0,012* (0,23)	0,20 [0,16; 0,23]	bd	W
WM FEV1 (AUC 0-6h) [l]	12	413	0,259* (0,21)	280	0,002* (0,25)	0,26 [0,22; 0,30]	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, * wartość LSM.

Tabela 9.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [l]								
DB2114634 (p. azjatycka)	24	165	0,164* (0,19)	162	0,013* (0,19)	0,15 [0,11; 0,19]	<0,001	W
Donohue 2013	24	330	0,171* (0,23)	201	0,004 (0,22)	0,17 [0,13; 0,21]	≤0,001	W
Metaanaliza	24	495	x	363	x	0,16 [0,13; 0,19]	0,58	W
WM FEV1 (AUC 0–6h) [l]								
DB2114634 (p. azjatycka)	1d	192	0,174 (0,10)	190	0,015 (0,10)	0,16 [0,14; 0,18]	<0,001	W
Donohue 2013	24	333	0,243* (0,23)	206	0,001* (0,23)	0,24 [0,20; 0,28]	≤0,001	W
p-FEV1 [l]								
Donohue 2013	24	413	0,320* (0,27)	280	0,096* (0,28)	0,22 [0,18; 0,27]	≤0,001	W
t-FVC [l]								
Donohue 2013	24	413	0,262* (0,42)	280	0,014* (0,43)	0,25 [0,18; 0,31]	<0,002	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), * wartość LSM.

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do seryjnego t-FEV1 (*serial t-FEV1*)

Czas pomiaru (po inhalacji)	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N ^a	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
0 h	24	413	0,17* (0,75)	280	0,02* (0,76)	0,15 [0,04; 0,27]	bd	W
1 h po	24	413	0,23* (0,76)	280	0,05* (0,86)	0,19 [0,06; 0,31]	bd	W
3 h po	24	413	0,28* (0,75)	280	-0,01* (0,81)	0,29 [0,17; 0,40]	bd	W
6 h po	24	413	0,21* (0,81)	280	-0,08* (0,85)	0,29 [0,16; 0,42]	bd	W
12 h po	24	413	0,23* (0,79)	280	-0,08* (0,87)	0,30 [0,18; 0,43]	bd	W
15 h po	24	413	0,14* (0,80)	280	-0,102* (0,87)	0,24 [0,11; 0,37]	bd	W
21 h po	24	413	0,11* (0,78)	280	-0,18* (0,83)	0,29 [0,17; 0,42]	bd	W
23 h po	24	413	0,18* (0,78)	280	-0,07* (0,85)	0,26 [0,13; 0,38]	bd	W
24 h po	24	413	0,22* (0,80)	280	-0,03* (0,89)	0,24 [0,11; 0,37]	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), * wartość LSM.

a) Badaniu s t-FEV1 została poddana jedynie część pacjentów włączonych do badania, jednak z względu na brak konkretnych danych dotyczących liczebności, założono populację ITT.

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wzrost FEV1 o ≥12% oraz ≥200 ml w ciągu 0–6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych									
Donohue 2013	1d	250/413 (61)	41/280 (15)	8,94 [6,08; 13,15]	NNT = 3 [2; 3]	≤0,001	W		
Wzrost t-FEV1 o ≥100 ml względem wartości wyjściowych									
Donohue 2013	24	201/413 (49)	53/280 (19)	4,06 [2,84; 5,80]	NNT = 4 [3; 5]	≤0,001	W		

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

4.1.2. Jakość życia

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej badania dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane ciągle; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
SGRQ								
Donohue 2013	24	413	-8,07 (15,22)	280	-2,56 (15,90)	-5,51 [-7,88; -3,14]	≤0,001	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
SGRQ: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako zmiana o ≥ 4 pkt^a									
Donohue 2013	24	188/384 (49)	86/253 (34)	1,86	[1,34; 2,59]	NNT = 7	[5; 14]	$\leq 0,001$	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przez istotną klinicznie poprawę rozumie się spadek ogólnego wyniku SGRQ o ≥ 4 pkt. w stosunku do wartości początkowej.

4.1.3. Kontrola objawów choroby

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe; OI: 12 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC		p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
TDI: wynik ogólny (ang. focal score) [pkt]									
Donohue 2013	12	413	2,26 (2,85)	280	1,00 (2,96)	1,25	[0,81; 1,70]	bd	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, * wartość LSM.

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC		p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Użycie terapii ratunkowej [inhalacje/dobę]									
Donohue 2013	24	413	-2,3* (3,25)	280	-1,4* (3,35)	-0,90	[-1,40; -0,40]	$\leq 0,001$	W
TDI :wynik ogólny (ang. focal score) [pkt]									
DB2114634 (p. azjatycka)	24	162	2,7* ^a (2,55)	162	2,0* ^a (2,55)	0,70	[0,15; 1,25]	0,016	W
Donohue 2013	24	336	2,4* ^a (2,93)	204	1,2* ^a (2,86)	1,20	[0,70; 1,70]	$\leq 0,001$	W
Metaanaliza	24	498	x	366	x	0,97	[0,60; 1,35]	0,19	W
SOBDA: wynik ogólny [pkt]									
Donohue 2013	24	125	-0,23* (0,32)	230	-0,06* (0,56)	-0,17	[-0,26; -0,08]	$\leq 0,001$	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wartość końcowa.

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
TDI: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako zmiana o ≥ 1 pkt^a									
Donohue 2013	24	226/390 (58)	106/259 (41)	1,99	[1,45; 2,74]	NNT = 6	[5; 11]	$\leq 0,001$	W

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
SOBDA: wynik ogólny / klinicznie istotna poprawa zdef. jako zmiana o $\geq 0,1$ pkt^P									
Donohue 2013	24	121/379 (32)	52/248 (21)	1,77 [1,22; 2,57]	NNT = 10 [6; 25]	$\leq 0,01$	W		

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przez istotną klinicznie poprawę rozumie się wzrost ogólnego wyniku TDI o ≥ 1 pkt. w stosunku do wartości początkowej.

a) Przez istotną klinicznie poprawę rozumie się spadek ogólnego wyniku SOBDA o $\geq 0,1$ pkt. w stosunku do wartości początkowej.

Tabela 17.

Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszego zaostrzenia w trakcie badania

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	HR ^a [95% CI]		
Czas do pierwszego zaostrzenia w trakcie leczenia [d]								
Donohue 2013	24	413	bd	280	bd	0,5 [0,3; 0,8]	$\leq 0,01$	W

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość HR raportowana przez autorów badania.

4.1.4. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Tabela 18.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie badania

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	RD [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem w trakcie leczenia									
DB2114634 (p. azjatycka)	24	65/194 (34)	76/193 (39)	0,78 [0,51; 1,17]	-0,06 [-0,15; 0,04]	bd	Ś		
Donohue 2013	24	212/413 (51)	130/280 (46)	1,22 [0,90; 1,65]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd	Ś		
Metaanaliza	24	277/607 (45)	206/473 (44)	0,99 [0,64; 1,54]	-0,001 [-0,11; 0,10]	0,09	Ś		
AE ogółem prowadzące do utraty z badania^a									
Donohue 2013	24	23/413 (6)	9/208 (3)	1,30 [0,59; 2,87]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	Ś		
SAE ogółem w trakcie leczenia									
DB2114634 (p. azjatycka)	24	15/194 (7)	17/193 (8)	0,87 [0,42; 1,79]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	Ś		
Donohue 2013	24	21/413 (5)	9/280 (3)	1,61 [0,73; 3,58]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	Ś		
Metaanaliza	24	36/607 (6)	26/473 (6)	1,16 [0,69; 1,97]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,26	Ś		
Zgony									
DB2114634 (p. azjatycka)	24	1/194 (<1)	0/193 (0)	3,00 [0,12; 74,10]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś		
Donohue 2013	24	3/413 (1)	0/280 (0)	4,78 [0,25; 92,96]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd	Ś		
Metaanaliza	24	4/607 (1)	0/473 (0)	3,97 [0,45; 34,73]	0,01 [-0,002; 0,01]	0,83	Ś		

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) AE w trakcie i po leczeniu.

Tabela 19.

Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem po zakończeniu badania

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	PLC	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem po leczeniu	24	10/413 (2)	5/280 (2)	1,36 [0,46; 4,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	Ś
SAE ogółem po leczeniu	24	2/413 (<1%)	0/280 (0)	3,41 [0,16; 71,26]	0,005 [-0,004; 0,01]	bd	Ś

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania.

AE szczegółowe

Ponadto w obu badaniach stwierdzono brak istotnych klinicznie zmian w zakresie podstawowych parametrów życiowych (odczyt EKG, badania laboratoryjne)

Tabela 20.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		OR [95%CI]	RD [95% CI]	p†/TH	G
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Ból głowy	Donohue 2013	24	35/413 (8)	26/280 (9)	0,90 [0,53; 1,54]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd	Ś		
Ból pleców	Donohue 2013	24	13/413 (3)	7/280 (3)	1,27 [0,50; 3,22]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	Ś		
Ból jamy ustnej i gardła	Donohue 2013	24	13/413 (3)	4/280 (1)	2,24 [0,72; 6,95]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd	Ś		
Ból stawów	Donohue 2013	24	4/413 (<1)	3/280 (1)	0,90 [0,20; 4,07]	-0,001 [-0,02; 0,01]	bd	Ś		
Kaszel	DB2114634 (p. azjatycka)	24	6/194 (3)	4/193 (2)	1,51 [0,42; 5,43]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś		
	Donohue 2013	24	6/413 (1)	7/280 (3)	0,57 [0,19; 1,73]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	Ś		
	Metaanaliza	24	12/607 (2)	11/473 (2)	0,87 [0,38; 1,99]	-0,003 [-0,02; 0,02]	0,26	Ś		
Infekcje górnych dróg oddechowych	DB2114634 (p. azjatycka)	24	19/194 (10)	11/193 (6)	1,80 [0,83; 3,88]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	Ś		
	Donohue 2013	24	13/413 (3)	14/280 (5)	0,62 [0,29; 1,33]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	Ś		
	Metaanaliza	24	32/607 (5)	25/473 (5)	1,05 [0,37; 3,00]	-0,01 [-0,05; 0,07]	0,05	Ś		
Zaostrzenia POChP	DB2114634 (p. azjatycka)	24	9/194 (5)	9/193 (5)	0,99 [0,39; 2,56]	-0,0002 [-0,04; 0,04]	bd	Ś		
	Donohue 2013	24	7/413 (2)	3/280 (1)	1,59 [0,41; 6,21]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś		
	Metaanaliza	24	16/607 (3)	12/473 (3)	1,17 [0,54; 2,52]	0,004 [-0,02; 0,02]	0,58	Ś		
Zapalenie nosogardzieli	DB2114634 (p. azjatycka)	24	17/194 (9)	18/193 (9)	0,93 [0,47; 1,87]	-0,01 [-0,06; 0,05]	bd	Ś		
	Donohue 2013	24	39/413 (9)	16/280 (6)	1,72 [0,94; 3,14]	0,04 [-0,002; 0,08]	bd	Ś		
	Metaanaliza	24	56/607 (9)	34/473 (7)	1,34 [0,85; 2,09]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,19	Ś		

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 21.
SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	PLC
Ból węzłów chłonnych	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Choroba niedokrwienna serca	DB2114634	24	0/194	1/193 [1] ^a
	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Gangrena	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Dławica piersiowa	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Gruźlica okrężnicy	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Hipoglikemia	DB2114634	24	0/194	1/193
Hipowentylacja	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Infekcja dróg moczowych	DB2114634	24	0/194	1/193
Infekcja skórna	DB2114634	24	0/194	1/193
Krwawienie z wrzodu żołądka	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Marskość wątroby	DB2114634	24	1/194	0/193
Martwica skóry	DB2114634	24	0/194	1/193
Migotanie przedsionków	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Miażdżycę tętnic wieńcowych	DB2114634	24	0/194	1/193 [1] ^a
Nadciśnienie	DB2114634	24	0/194	1/193
Niedokrwienie mięśnia sercowego	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Niedrożność jelita cienkiego	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Niestabilna dławica piersiowa	DB2114634	24	0/194	1/193 [1] ^a
Nieregularne, obfite krwawienia miesięczne	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Niewydolność oddechowa	Donohue 2013	24	2/413	0/280
Nowotwór złośliwy płuc	DB2114634	24	0/194	1/193
	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Płątowe zapalenie płuc	DB2114634	24	0/194	1/193
Ostry zawał serca	DB2114634	24	1/194	0/193
	DB2114634	24	9/194 [1] ^a	9/193
POChP	Donohue 2013	24	7/413	3/280
	DB2114634	24	0/194	1/193
Przemijający napad niedokrwienny	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Rak odbytu	DB2114634	24	1/194	0/193
Rak trzonu macicy stopnia III	Donohue 2013	24	1/413	0/280
Rak żołądka	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Stan przedomdleniowy	DB2114634	24	0/194	1/193

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	PLC
Udar naczyniowy mózgu	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Utonięcie	DB2114634	24	1/194	0/193
Wypadek drogowy	DB2114634	24	0/194	1/193
Zakażenie wirusem wątroby typu B	DB2114634	24	1/194	0/193
Zakaźne zaostrzenie POChP	DB2114634	24	1/194	0/193
Zapalenie oskrzeli	Donohue 2013	24	2/413	0/280
	DB2114634	24	2/194	2/193
Zapalenie płuc	Donohue 2013	24	2/413	0/280
Zawał serca	Donohue 2013	24	2/413	0/280
Zespół jelita drażliwego	Donohue 2013	24	0/413	1/280
Złamanie biodra	DB2114634	24	0/194	1/193
Złamanie kości udowej	Donohue 2013	24	1/413	0/280

a) U jednego pacjenta wystąpienie danego SAE było spowodowane otrzymanym leczeniem.

4.2. UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

4.2.1. Czynność płuc

Tabela 22.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [l] dodatkowe populacje								
██████████	■	■	██████████	■	██████████	██████████	■	■
wm-FEV1 (AUC 0-6h) [l] dodatkowe populacje								
██████████	■	■	██████████	■	██████████	██████████	■	■

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); wartość LSM.

a) Populacja nie zawiera pacjentów wykluczonych z badania ze względu na całkowite odstępstwo od protokołu (zażycie innego leku niż przypisany podczas randomizacji).

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
t-FEV1 [l] dodatkowe populacje								
Decramer 2014a (analiza wrażliwości) ^a	24	212	0,205* (0,26)	208	0,117* (0,26)	0,09 [0,04; 0,14]	≤0,001	W

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†] /TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
wm FEV1 (AUC 0-6 h) [I] populacja PP								

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * wartość LSM

a) Populacja włączona do analiza wrażliwości obejmuje także pacjentów, którzy zostali wykluczeni z badania ze względu na odstępstwa od GPC (Good Clinical Practice),

b) Populacja nie zawiera pacjentów wykluczonych z badania ze względu na całkowite odstępstwo od protokołu (zażycie innego leku niż przypasany podczas randomizacji).

Tabela 24.

Wyniki analizy klinicznej nap podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do pomiarów FEV1 w różnych punktach czasowych (s-FEV1; OI: 12 tyg. i 24 tyg.)

Czas pomiaru (przed/po inhalacji)	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
OI: 12 tyg.								
OI: 24 tyg.								

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badań; * wartość LSM

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do pomiarów FVC w różnych punktach czasowych (serial FVC; OI: 12 tyg. i 24 tyg.)

Czas pomiaru (przed/po inhalacji)	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
OI: 12 tyg.								

Czas pomiaru (przed/po inhalacji)	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
OI: 24 tyg.								

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, † wartość p raportowana przez autorów badań; * wartość LSM

4.2.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 26. Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia w badaniu Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 występujących u <3% pacjentów (OI: 24 tyg.)

Zdarzenie niepożądane	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
	n/N (%)	n/N (%)

Tabela 27.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych po leczeniu w badaniu Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 występujących u <3% pacjentów (OI: 24 tyg., FU: 7 ± 2 dni)

Zdarzenie niepożądane	UMEC/MI (55/22)	TIO (10)
	n/N (%)	n/N (%)
Dna moczanowa	1 (<1)	0
Infekcja dróg moczowych	1 (<1)	0
Nadwrażliwość	1 (<1)	0
Próba samobójcza	1 (<1)	0
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	1 (<1)	0
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	1 (<1)	0
Zespół cieśni nadgarstka	1 (<1)	0
Infekcyjne zaostrzenie POChP	0	1 (<1)
Niewydolność oddechowa	0	1 (<1)
Ostra niewydolność serca	0	1 (<1)
Rak płaskonabłonkowy	0	1 (<1)
Sepsa	0	1 (<1)
Wrzód żołądka	0	1 (<1)
Zapalenie płuc	0	1 (<1)
Zatorowość płucna	0	1 (<1)

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/MI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi z podziałem na rodzaj AE (Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115)

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	UMEC/MI (55/22) n/N (%)	TIO (10) n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†]
AE związane z układem krwionośnym						
Dowolne zdarzenie	24	9/454 (2)	7/451 (2)	1,28 [0,47; 3,47]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Dowolne zdarzenie	24	3/454 (1)	4/451 (1)	0,74 [0,17; 3,34]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Arytmia serca						
Dowolne zdarzenie	24	4/454 (1)	3/451 (1)	1,33 [0,30; 5,96]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Niewydolność serca						

Zdarzenie niepożądane	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Dowolne zdarzenie	24	2/454 (<1)	3/451 (1)	0,66 [0,11; 3,97]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Niedokrwienie kardiologiczne						
Udar						
Dowolne zdarzenie	24	0/454 (0)	0/451	0% vs 0% (0)	0% vs 0%	bd
AE związane z zapaleniem płuc i infekcją dolnych dróg oddechowych						
Dowolne zdarzenie	24	4/454 (1)	6/451 (1)	0,66 [0,18; 2,35]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Dowolne zdarzenie	24	3/454 (1)	3/451 (1)	0,99 [0,20; 4,95]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych z wyłączeniem zapalenia płuc						
Dowolne zdarzenie	24	1/454 (<1)	3/451 (1)	0,33 [0,03; 3,18]	-0,004 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie płuc						

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; † wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 29.
SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
Ból w klatce piersiowej	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Ból w klatce piersiowej (niekardiologiczny)	Decramer 2014a	24	0/212	2/208

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
Grypa	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Hiperglikemia	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Infekcja dolnych dróg oddechowych	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Infekcja dróg moczowych	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Kamica pęcherzyka żółciowego				
Krwotok z górnych części układu trawiennego	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Łagodny gruczolak	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Niedrożność przeszczepu naczyniowego	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Niestabilna dławica piersiowa	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Niewydolność oddechowa	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	24	1/454	0/451
Odwroćenie załamka T w EKG	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Omdlenie	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Ostra niewydolność oddechowa	Decramer 2014a	24	1/212	0/208
	Decramer 2014a	24	4/212	2/208
Ostre zaostrzenie POChP	Decramer 2014b	24	6/217	1/215

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
POChP	Decramer 2014a	24	5/212	3/208
	Decramer 2014b	24	7/217	1/215
	[REDACTED]	■	■	■
Przemijający napad niedokrwienny	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Rak płuca	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Rana	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Róża	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Udar krwotoczny	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Uraz czaszkowo-mózgowy	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Uszkodzenie łęgotki	Decramer 2014a	24	1/212	0/208
	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Zakażenie przewodu pokarmowego	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Zakaźne zaostrzenie POChP	Decramer 2014b	24	2/217	0/215
Zapalenie kości i szpiku	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Zapalenie oskrzeli	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
	[REDACTED]	■	■	■
Zapalenie płuc	Decramer 2014a	24	0/212	2/208
	Decramer 2014b	24	2/217	2/215
	[REDACTED]	■	■	■
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Decramer 2014b	24	1/217	0/215

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
Zatrzymanie oddechu	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Zawał serca				
Zespół bólu rzępkowo-udowego	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Zespół Mallory'ego-Weissa	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Zespół stożka rotatorów	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Zgon z powodu krwotoku w górnej części układu pokarmowego	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Zgon z powodu udaru krwotocznego	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Zgon z powodu zatrzymania krążenia i zaostrzenia POChP	Decramer 2014a	24	1/212	0/208
Zgon z powodu zatrzymania oddachu	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Złamanie kręgu lędźwiowego	Decramer 2014a	24	0/212	1/208
Złamanie stopy	Decramer 2014b	24	1/217	0/215
Złośliwy nowotwór języka (nieokreślone stadium)	Decramer 2014b	24	0/217	1/215
Złośliwy nowotwór wątroby	Decramer 2014a	24	1/212	0/208

Żadne z SAE raportowanych w badaniu Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115) nie zostało uznane za powiązane z otrzymywanym leczeniem.

- a) Nie określono przyczyny zgonu.
b) Zdarzenie prowadzące do zgonu.

Tabela 30.
SAE po zakończeniu leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Zdarzenie prowadzące do zgonu.

Tabela 31.

AE prowadzące do przerywania leczenia lub wycofania z badania z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMEC/VI (55/22)	TIO (10)

Tabela 32.

SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)
Dławica piersiowa	DB2116134	12	1/358	0/358
Dyskopatia	DB2116134	12	0/358	1/358
Nagły zgon z przyczyn kardiologicznych	DB2116134	12	1/358	0/358
Ostra niewydolność nerek	DB2116134	12	1/358	0/358
POChP	DB2116134	12	3/358	0/358
Półpasiec	DB2116134	12	1/358	0/358
Przepuklina pachwinowa	DB2116134	12	0/358	1/358
Sepsa	DB2116134	12	1/358	0/358
Uczucie pieczenia skóry	DB2116134	12	1/358	0/358

Żadne z SAE raportowanych w badaniu DB211614 nie zostało uznane za związane z otrzymywanym leczeniem

4.3. UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)

4.3.1. Profil bezpieczeństwa

Tabela 33.

SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)
Dławica piersiowa	DB2116134	12	1/358	0/358
Dyskopatia	DB2116134	12	0/358	1/358
Nagły zgon z przyczyn kardiologicznych	DB2116134	12	1/358	0/358
Ostra niewydolność nerek	DB2116134	12	1/358	0/358
POChP	DB2116134	12	3/358	0/358
Półpasiec	DB2116134	12	1/358	0/358

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			UMECMI (55/22)	FP/SAL (1000/100)
Przepuklina pachwinowa	DB2116134	12	0/358	1/358
Sepsa	DB2116134	12	1/358	0/358
Uczucie pieczenia skóry	DB2116134	12	1/358	0/358

Żadne z raportowanych SAE nie było związane ze stosowanym leczeniem.

4.4. Dodatkowe dane z badań dla komparatorów

4.4.1. Profil bezpieczeństwa

Tabela 34.

SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania INDA/GLY (110/50) vs TIO (10) vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]		
			INDA/GLY (110/50)	TIO (10)	PLC
Ból klatki piersiowej	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Ból klatki piersiowej (niekardiologiczny)	SHINE	26	1/474	1/480	0/232
Ból nadbrzusza	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Ból pleców	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Bradykardia	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Denga	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Dławica piersiowa	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Dysfunkcja lewej komory serca	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Infekcja dolnych dróg oddechowych	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Infekcja dróg oddechowych (bakteryjna)	SHINE	26	2/474	0/480	0/232
Infekcja dróg oddechowych (wirusowa)	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Kamica żółciowa	SHINE	26	0/474	2/480	0/232
Krtowok do układu trawiennego	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Kontuzja	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Limfadenopatia	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Masa w piersi	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Miażdżyca	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Niedokrwienie regionów peryferycznych	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Niestabilna dławica piersiowa	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Nietolerancja temperatury	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Niewydolność oddechowa	SHINE	26	1/474	1/480	0/232
Niewydolność serca, zastoinowa	SHINE	26	0/474	1/480	0/232

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]		
			INDA/GLY (110/50)	TIO (10)	PLC
Niewydolność tętnicy wieńcowej	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Ostra niewydolność oddechowa	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Płatowe zapalenie płuc	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
POChP	SHINE	26	10/474	7/480	7/232
Przepuklina brzuszna	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Przepuklina pachwinowa	SHINE	26	0/474	2/480	0/232
Rak jelita grubego	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Rak pęcherza	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Ropienie w miejscach wkłucia	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Udar mózgu	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Uszkodzenie mięśni	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Wrzód przelyku	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Zapalenie oskrzeli	SHINE	26	1/474	1/480	0/232
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Zapalenie płuc	SHINE	26	2/474	3/480	3/232
Zawroty głowy (zaburzania ucha lub błędnika)	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Zawroty głowy (zaburzenia układu nerwowego)	SHINE	26	0/474	1/480	0/232
Złamanie biodra	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Złamanie kości udowej	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Złośliwy nowotwór płuca	SHINE	26	1/474	0/480	0/232
Złośliwy nowotwór wątroby	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Zwężenie zastawki aortalnej	SHINE	26	0/474	0/480	1/232
Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem	SHINE	26	1/474	0/480	0/232

Tabela 35.
SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania INDA/GLY (110/50) vs TIO + FORM (10 + 24)

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			INDA/GLY (110/50)	TIO + FORM (10 + 24)
Amblyopia	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Ból pleców	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Depresja	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Diplopia	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Duszności	QUANTIFY	26	0/476	3/458

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]	
			INDA/GLY (110/50)	TIO + FORM (10 + 24)
Hematuria	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Kardiomiopatia stresowa	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Kontuzja	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Krwiak opłucnej	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Martwica kości	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Mastektomia	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Mioklonie	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Nadwrażliwość na leki	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Niedokrwienie mózgu	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Niewydolność nerek	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Niewydolność oddechowa	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Niewydolność serca	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Obwodowa tętnicza niedrożność naczyniowa	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Oczopląs	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Odma opłucnowa	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Ograniczenie ostrości widzenia	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Operacja przepukliny pachwinowej	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Operacja przepukliny pępkowej	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Operacja przetoki w krtani	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Ostry zawał serca	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Polip w jelicie	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Przewłękła niewydolność serca	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Przepuklina pachwinowa	QUANTIFY	26	1/476	1/458
Rabdomiozja	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Reakcja anafilaktyczna	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Rak jamy nosowo-gardłowej (nieokreślone stadium)	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Rak piersi	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Serce płucne	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Tachykardia	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Trzepotanie przedsionków	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Uraz klatki piersiowej	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Uraz mózgu	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Uraz stawu	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego	QUANTIFY	26	0/476	1/458

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]	
			INDA/GLY (110/50)	TIO + FORM (10 + 24)
Wypadek drogowy	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zaćma jądrowa	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zaćma korowa	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zatorowość płucna	QUANTIFY	26	2/476	1/458
Zgon	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zgon z przyczyn kardiologicznych	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Zapalenie błony maziowej	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zapalenie mięśnia sercowego	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Zapalenie płuc	QUANTIFY	26	0/476	4/458
Zastoinowa niewydolność serca	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zatrzymanie akcji serca	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Zawał serca	QUANTIFY	26	3/476	1/458
Zgrubienie dysku międzykręgowego	QUANTIFY	26	2/476	0/458
Złamanie kości ramiennej	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Złamanie kręgosłupa	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Złamanie kręgu szyjnego	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Złamanie żebra	QUANTIFY	26	2/476	0/458
Złośliwy nowotwór płuca	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Złośliwy nowotwór przełyku	QUANTIFY	26	1/476	0/458
Zwężenie kanału kręgowego	QUANTIFY	26	0/476	1/458
Zwężenie kręgosłupa w odcinku szyjnym	QUANTIFY	26	1/476	0/458

Tabela 36.

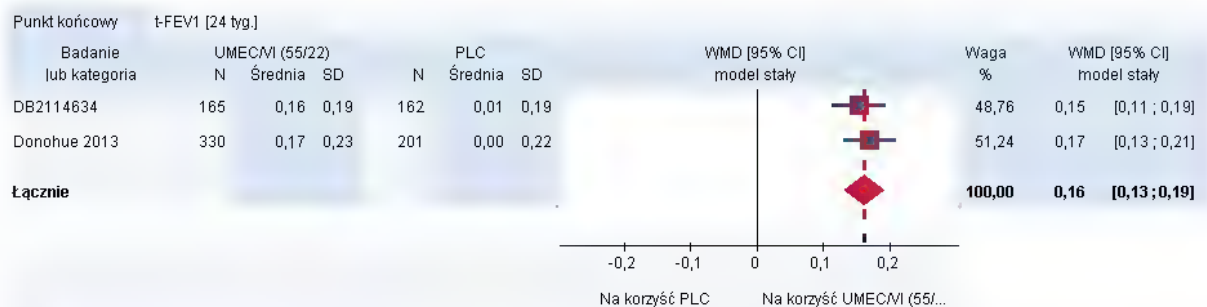
SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10) vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n _z]		
			TIO + FORM (10 + 24)	TIO (10)	PLC
Astenia	Vogelmeier 2008	24	0/207	1/221	0/209
Dusznicza bolesna	Vogelmeier 2008	24	0/207	2/221	0/209
Dreszcze	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Drżenie	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Duszność	Vogelmeier 2008	24	0/207	1/221	2/209
Gorączka	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Grypa	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	2/209
Infrkcja dróg oddechowych	Vogelmeier 2008	24	0/207	1/221	0/209

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	n/N [n ₂]		
			TIO + FORM (10 + 24)	TIO (10)	PLC
Kaszel	Vogelmeier 2008	24	0/207	1/221	0/209
Krwotok do żołądka	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Lęk	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Migotanie przedsionków	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Niedokrwienie mięśnia sercowego	Vogelmeier 2008	24	1/207	1/221	0/209
Ostry zespół wieńcowy	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Perforacja jelit	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Płyn w jamie opłucnej	Vogelmeier 2008	24	0/207	1/221	0/209
Przerzut do kości	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Przypadkowe przedawkowanie	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Tachykardia	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Upadek	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Wylew krwi do mózgu	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Zaostrzenie POChP	Vogelmeier 2008	24	3/207	6/221	3/209
Zapalenie układu pokarmowego	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Zatorowość płucna	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Ziarnica złośliwa	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Złamanie kości ramiennej	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209
Złośliwy nowotwór oskrzeli	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Złośliwy nowotwór płuc	Vogelmeier 2008	24	1/207	0/221	0/209
Złośliwy nowotwór przełyku, płaskonabłonkowy	Vogelmeier 2008	24	0/207	0/221	1/209

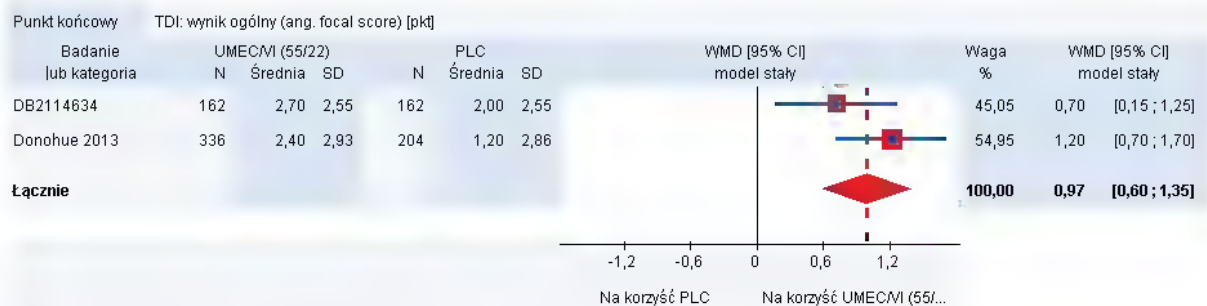
5. WYNIKI METAANALIZ DLA BADAŃ Z UMEC

5.1. UMEC/VI (55/22) vs PLC



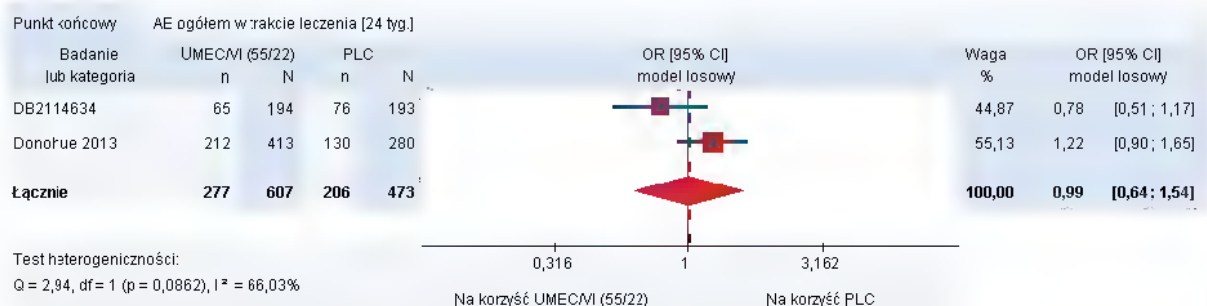
Test heterogeniczności: $Q = 0,31$, $df = 1$ ($p = 0,5004$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 11,00$ ($p < 0,0001$)



Test heterogeniczności: $Q = 1,72$, $df = 1$ ($p = 0,1901$), $I^2 = 41,76\%$

Test istotności: $Z = 5,13$ ($p < 0,0001$)



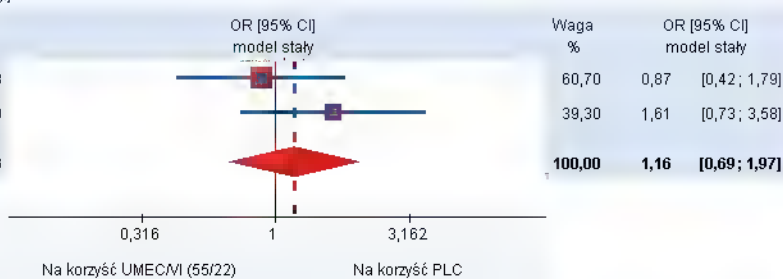
Test heterogeniczności:

$Q = 2,94$, $df = 1$ ($p = 0,0862$), $I^2 = 66,03\%$

Test istotności: $Z = -0,03$ ($p = 0,9736$)

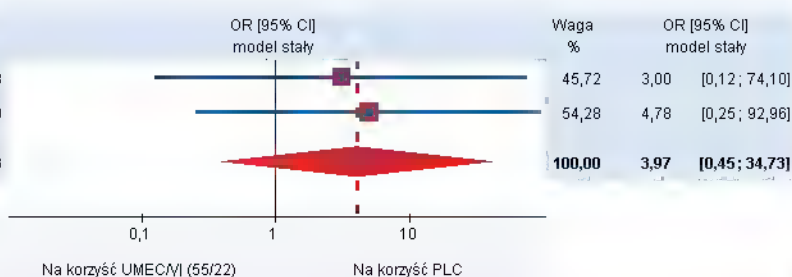
§ Punkt końcowy SAE ogółem w trakcie leczenia [24 tyg.]

Badanie lub kategoria	UMECMI (55/22)		PLC	
	n	N	n	N
DB2114634	15	194	17	193
Donohue 2013	21	413	9	280
Łącznie	36	607	26	473



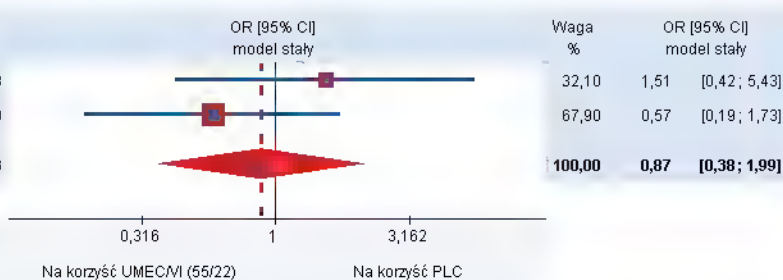
Punkt końcowy Zgony [24 tyg.]

Badanie lub kategoria	UMECMI (55/22)		PLC	
	n	N	n	N
DB2114634	1	194	0	193
Donohue 2013	3	413	0	280
Łącznie	4	607	0	473



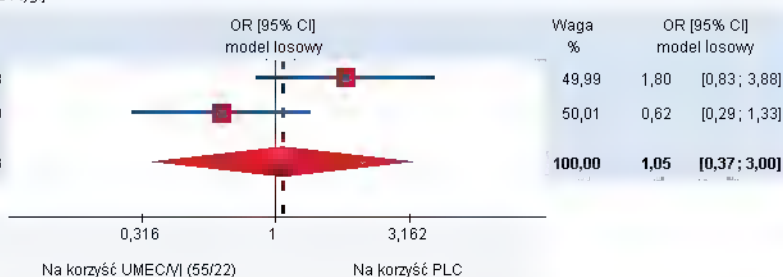
† Punkt końcowy Kaszel [24 tyg.]

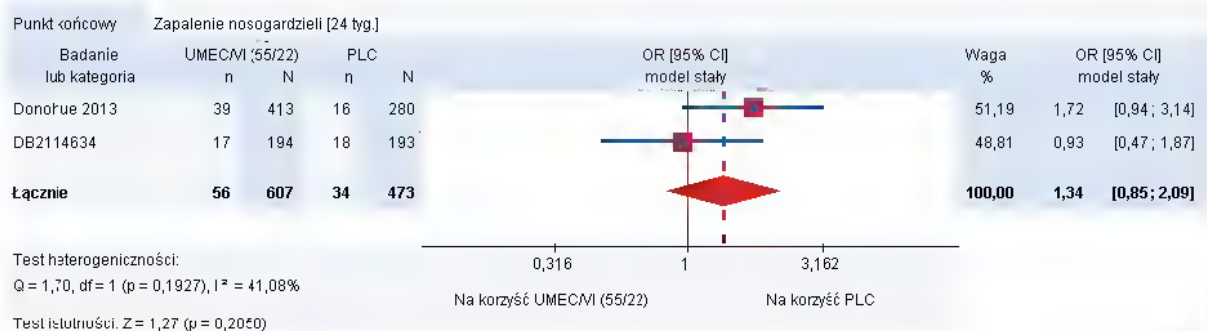
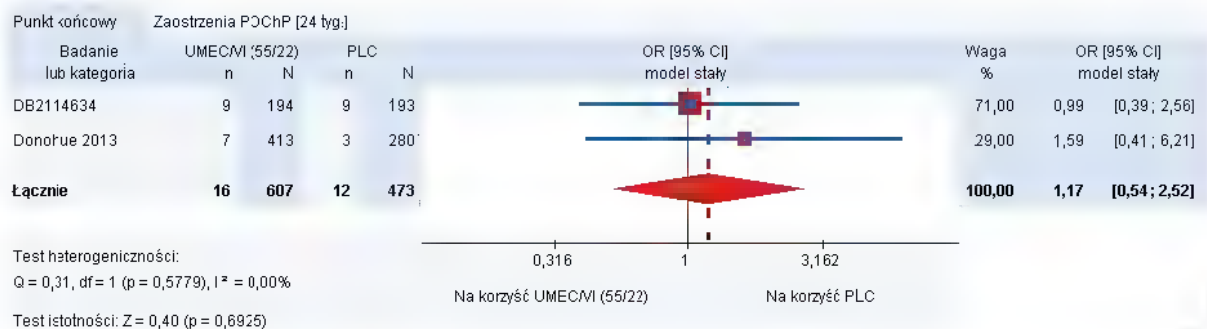
Badanie lub kategoria	UMECMI (55/22)		PLC	
	n	N	n	N
DB2114634	6	194	4	193
Donohue 2013	6	413	7	280
Łącznie	12	607	11	473



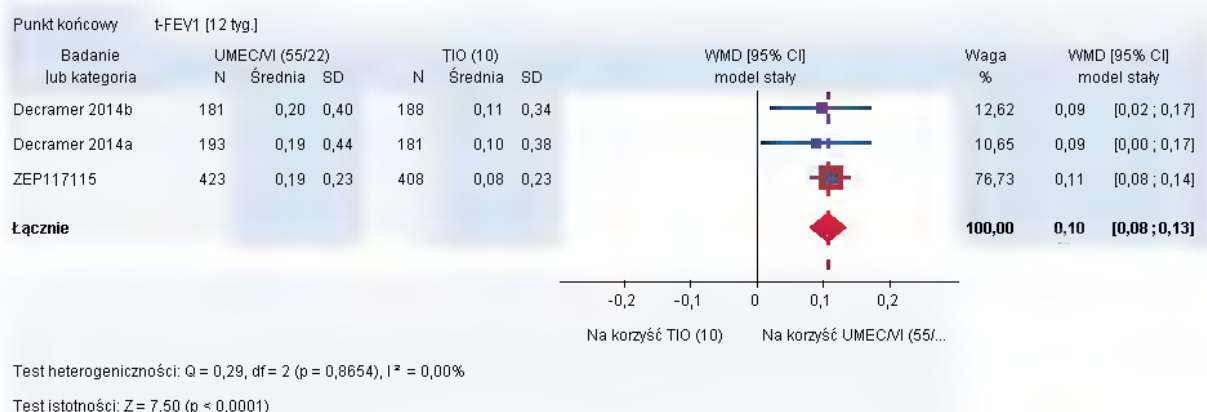
Punkt końcowy Infekcje górnych dróg oddechowych [24 tyg.]

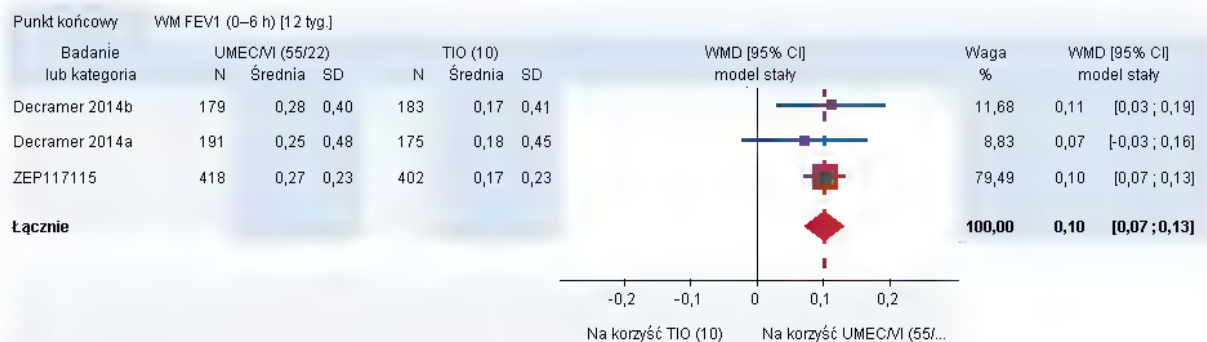
Badanie lub kategoria	UMECMI (55/22)		PLC	
	n	N	n	N
DB2114634	19	194	11	193
Donohue 2013	13	413	14	280
Łącznie	32	607	25	473





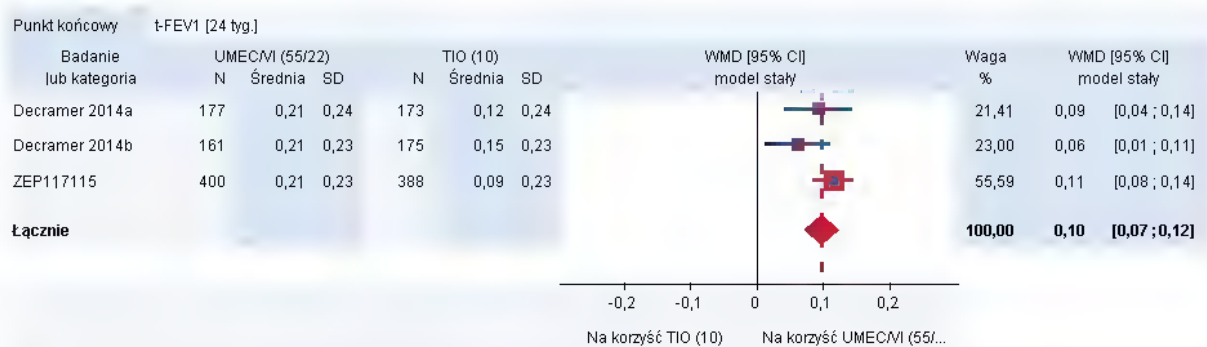
5.2. UMECMI (55/22) vs TIO (10)





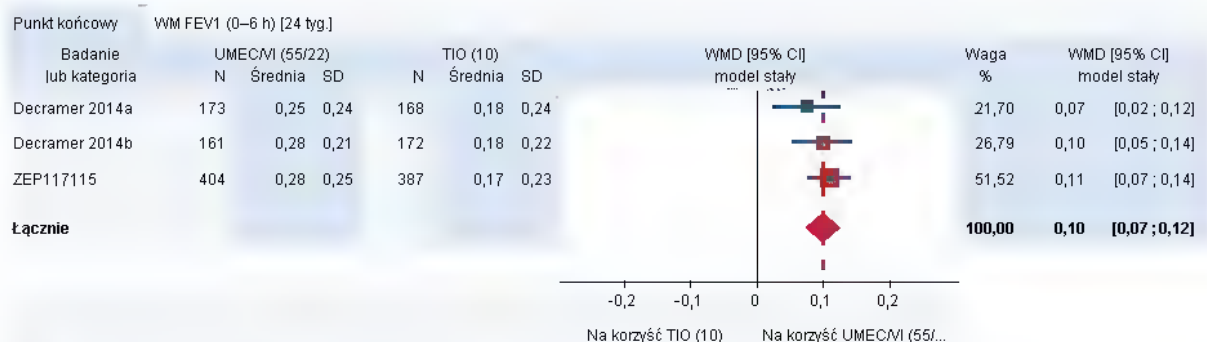
Test heterogeniczności: $Q = 0,44$, $df = 2$ ($p = 0,8045$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 6,78$ ($p < 0,0001$)



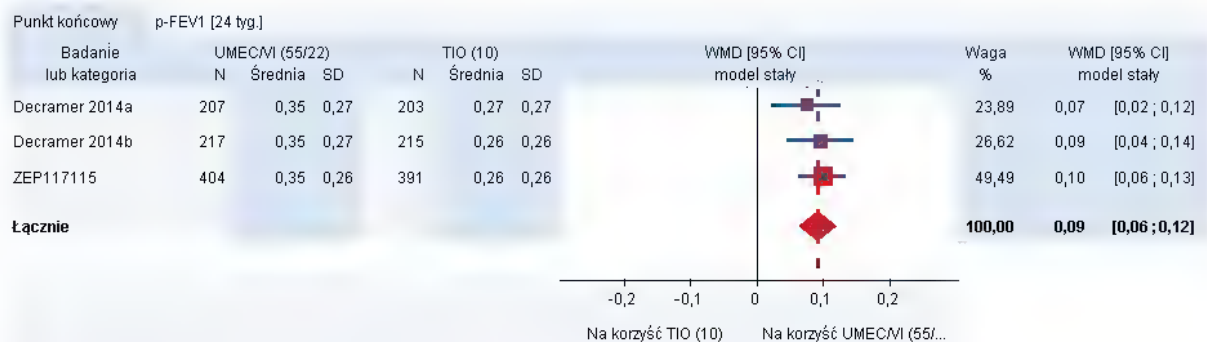
Test heterogeniczności: $Q = 3,18$, $df = 2$ ($p = 0,2035$), $I^2 = 37,18\%$

Test istotności: $Z = 7,88$ ($p < 0,0001$)



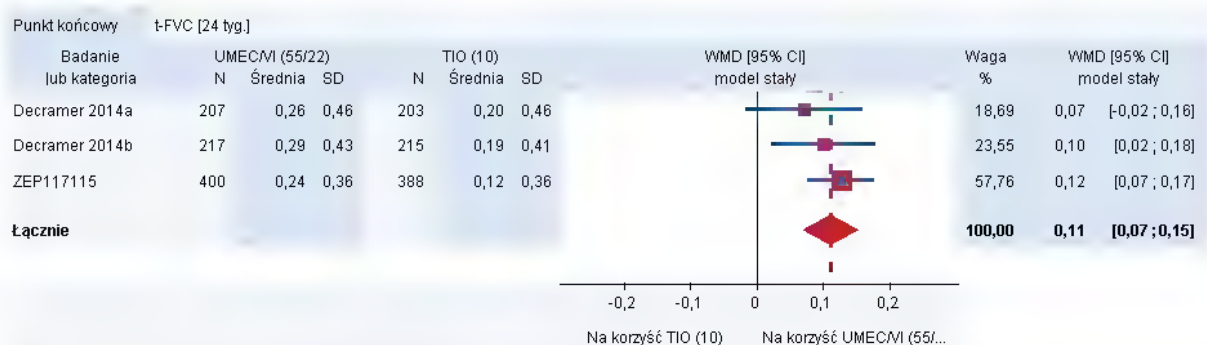
Test heterogeniczności: $Q = 1,12$, $df = 2$ ($p = 0,5714$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 7,89$ ($p < 0,0001$)



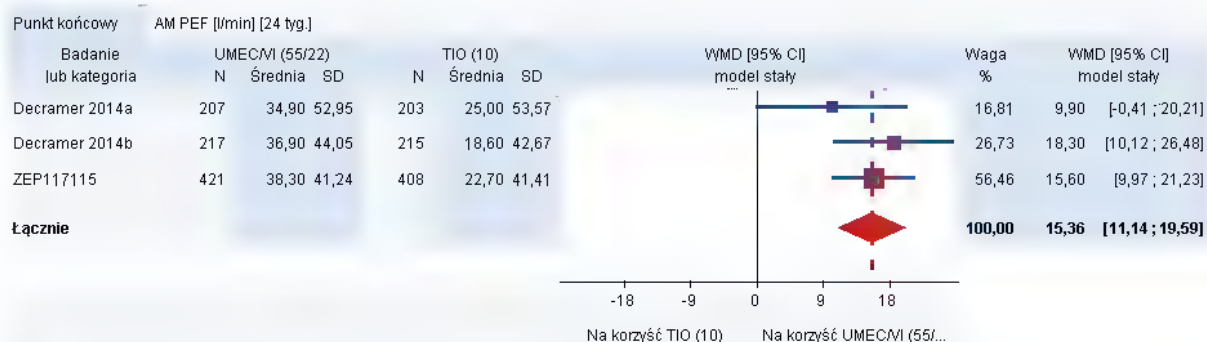
Test heterogeniczności: $Q = 0,56$, $df = 2$ ($p = 0,7542$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 6,81$ ($p < 0,0001$)



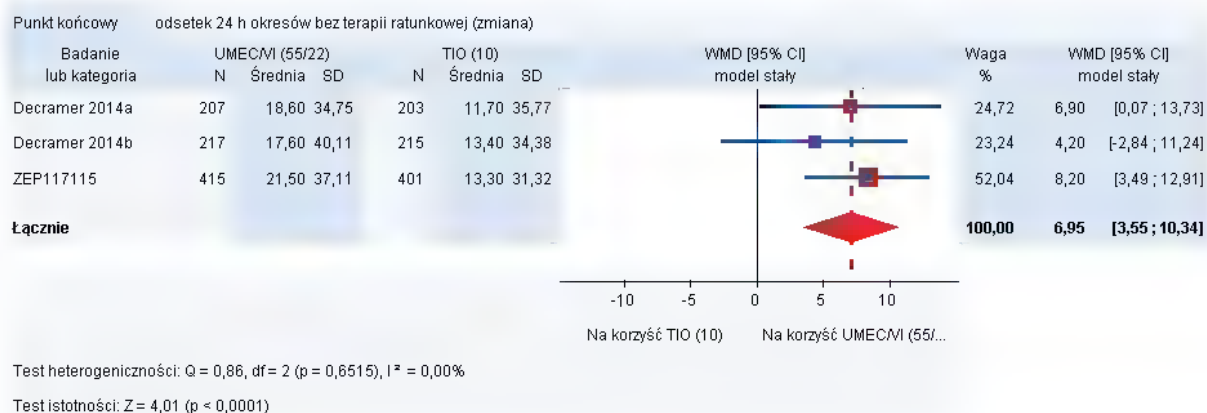
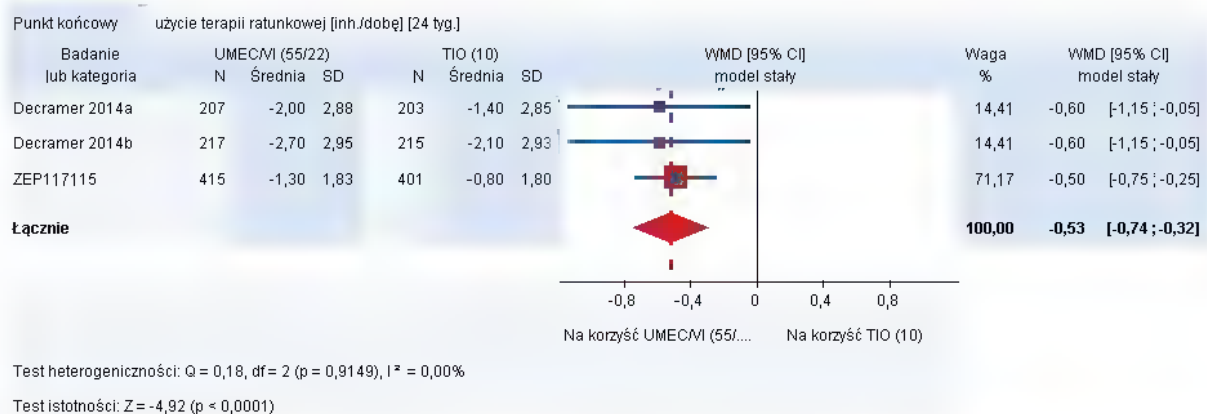
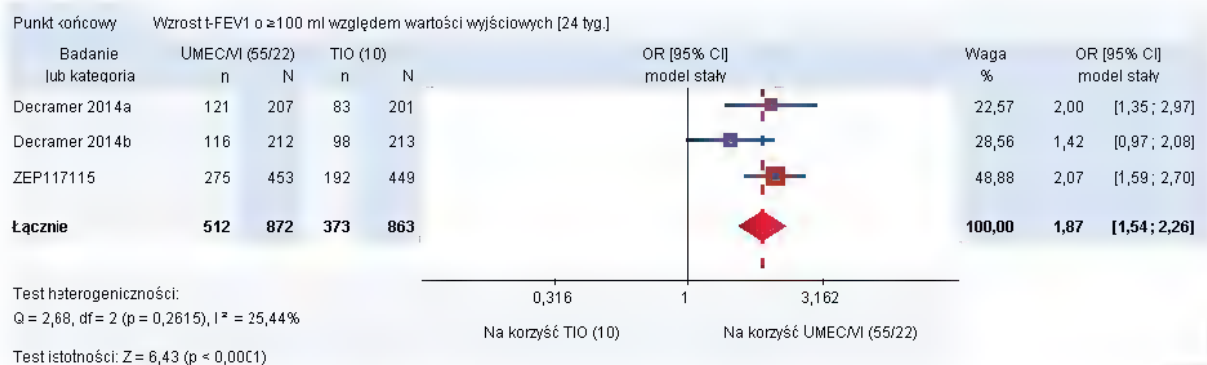
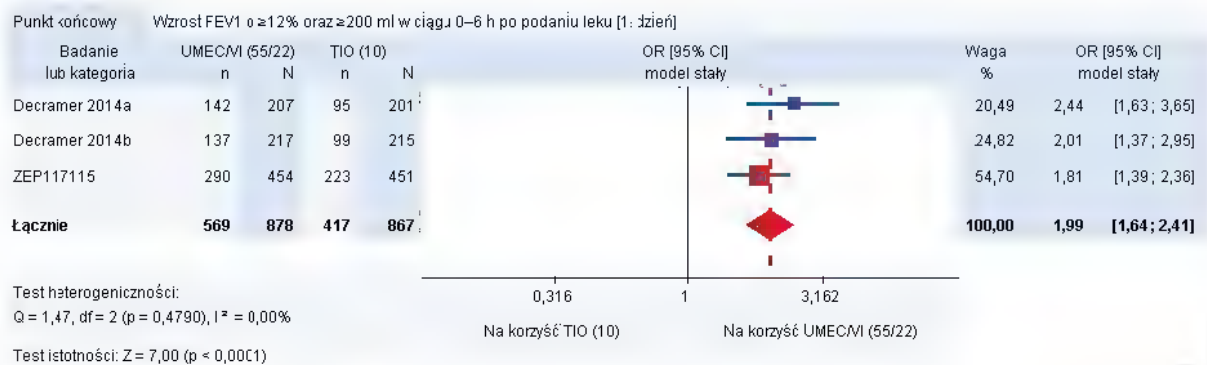
Test heterogeniczności: $Q = 1,23$, $df = 2$ ($p = 0,5411$), $I^2 = 0,00\%$

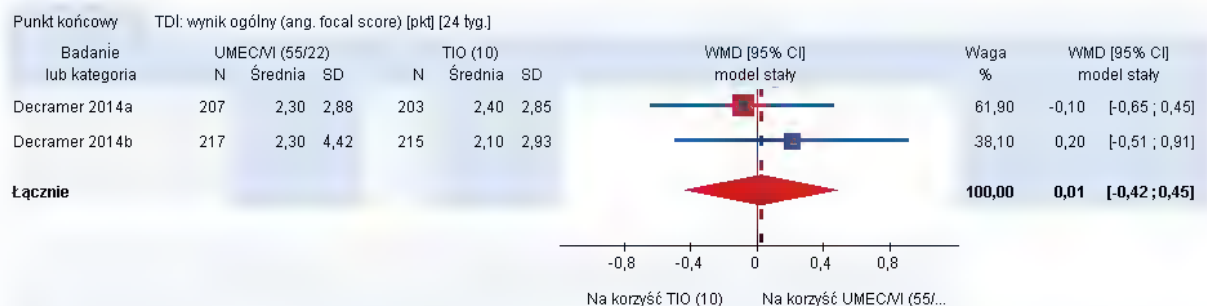
Test istotności: $Z = 5,49$ ($p < 0,0001$)



Test heterogeniczności: $Q = 1,58$, $df = 2$ ($p = 0,4537$), $I^2 = 0,00\%$

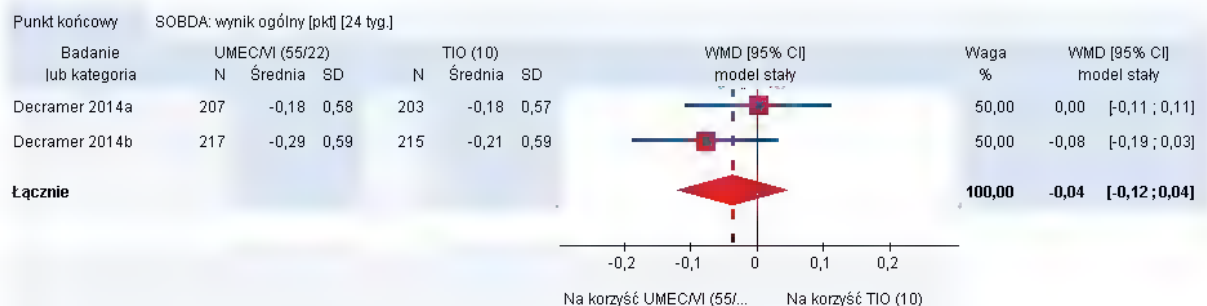
Test istotności: $Z = 7,12$ ($p < 0,0001$)





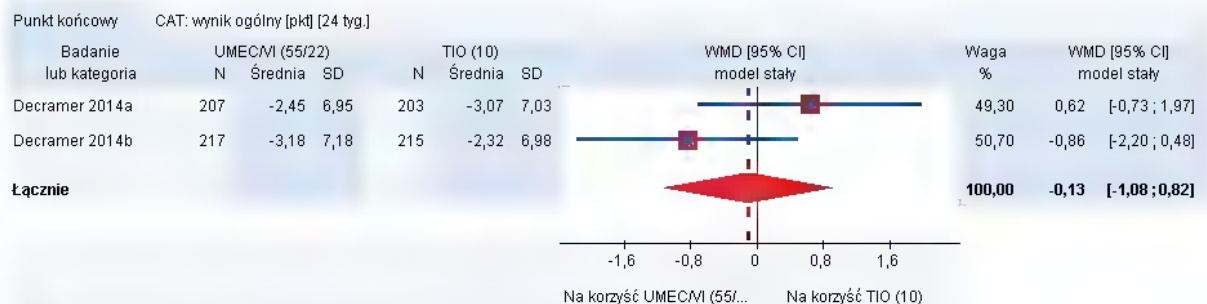
Test heterogeniczności: $Q = 0,43$, $df = 1$ ($p = 0,5127$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 0,06$ ($p = 0,9488$)



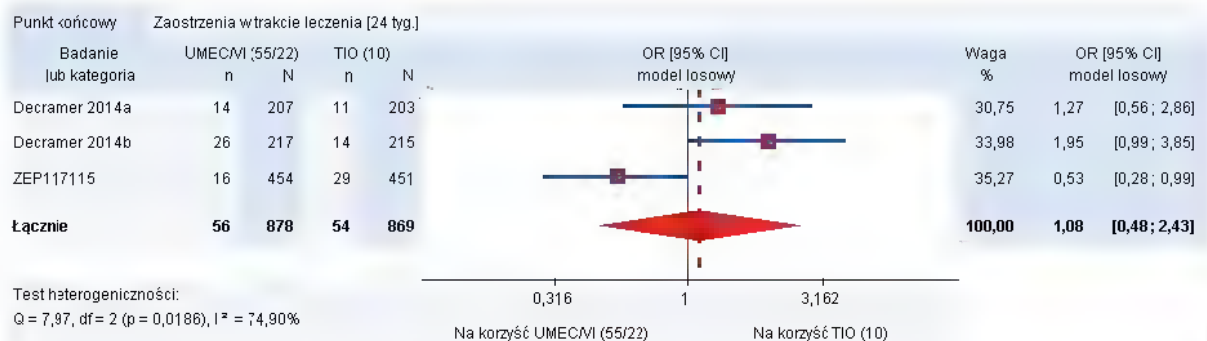
Test heterogeniczności: $Q = 1,00$, $df = 1$ ($p = 0,3173$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = -1,00$ ($p = 0,3173$)



Test heterogeniczności: $Q = 2,33$, $df = 1$ ($p = 0,1271$), $I^2 = 57,03\%$

Test istotności: $Z = -0,27$ ($p = 0,7881$)

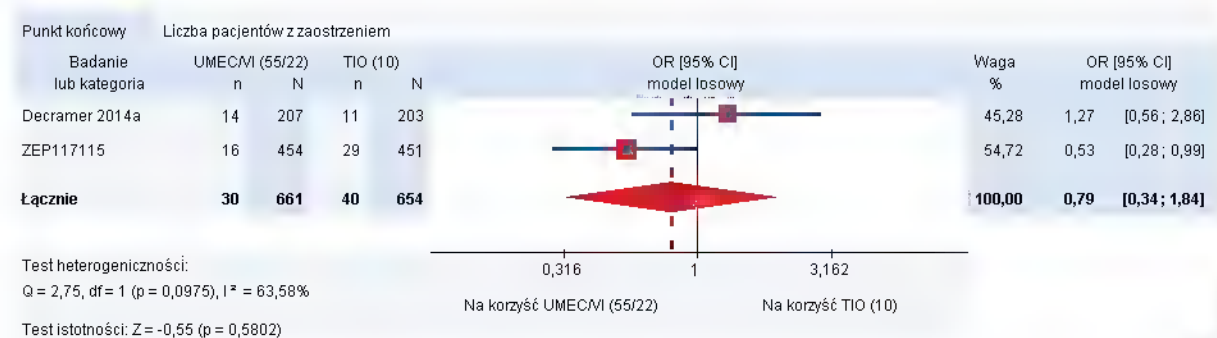


Test heterogeniczności:

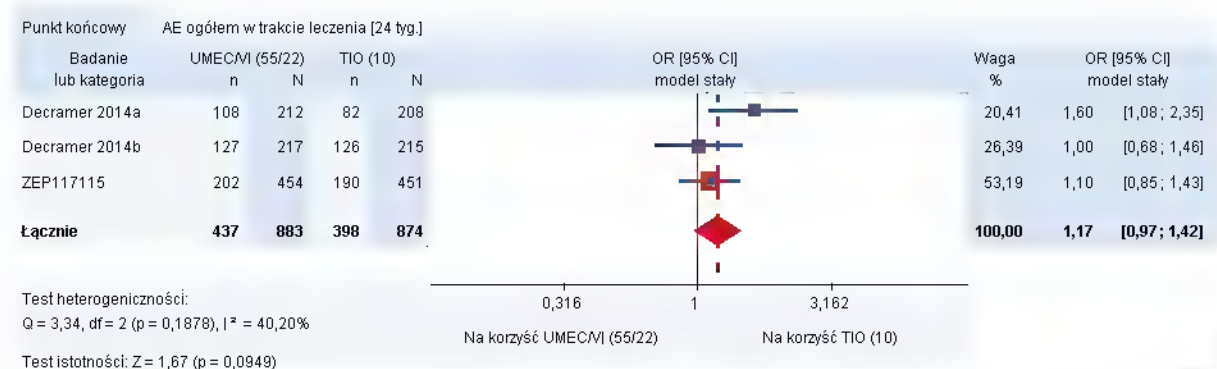
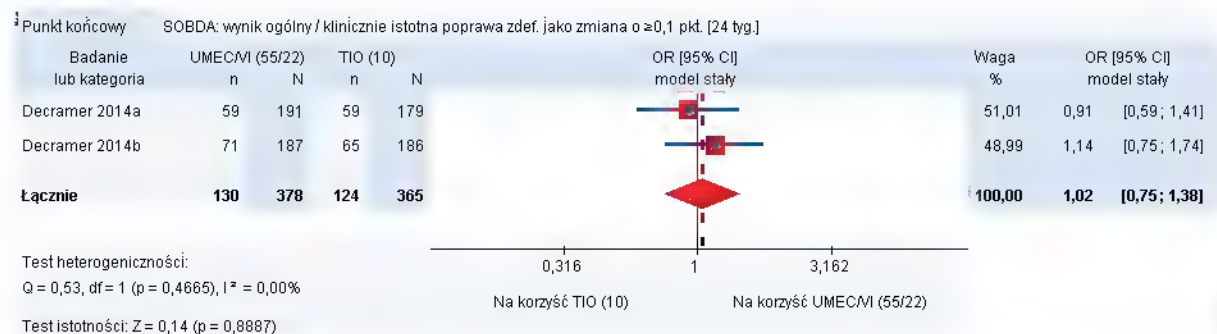
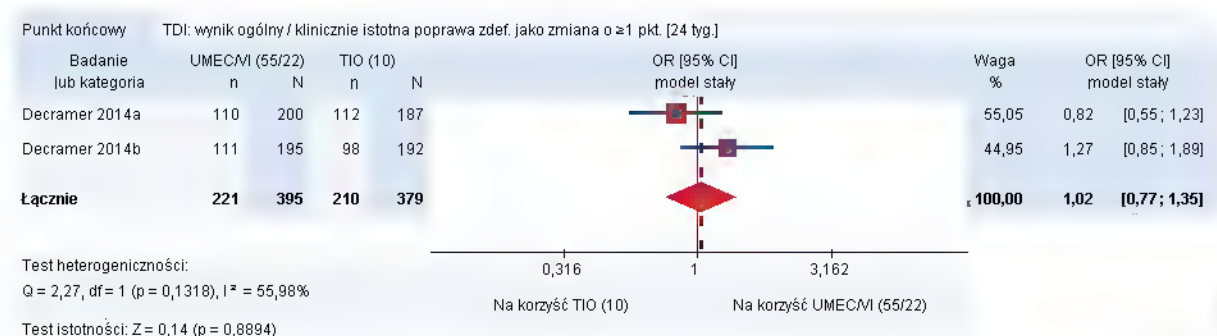
$Q = 7,97$, $df = 2$ ($p = 0,0186$), $I^2 = 74,90\%$

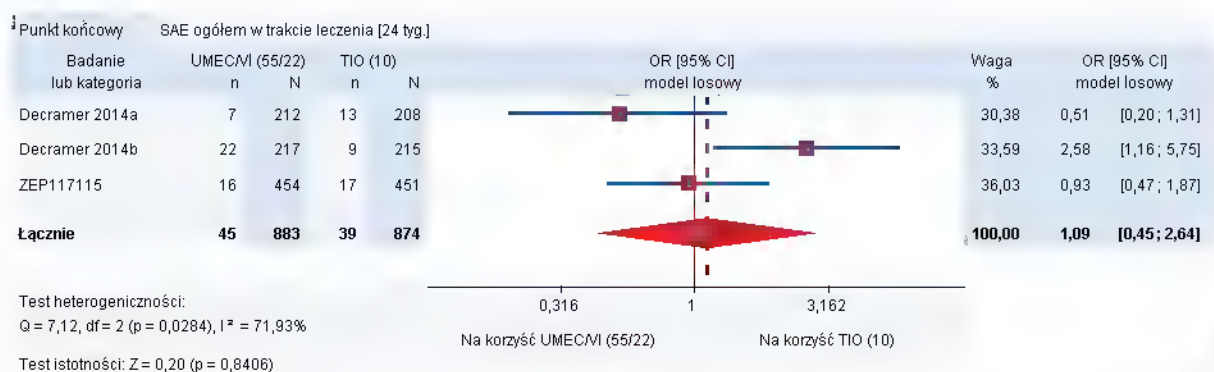
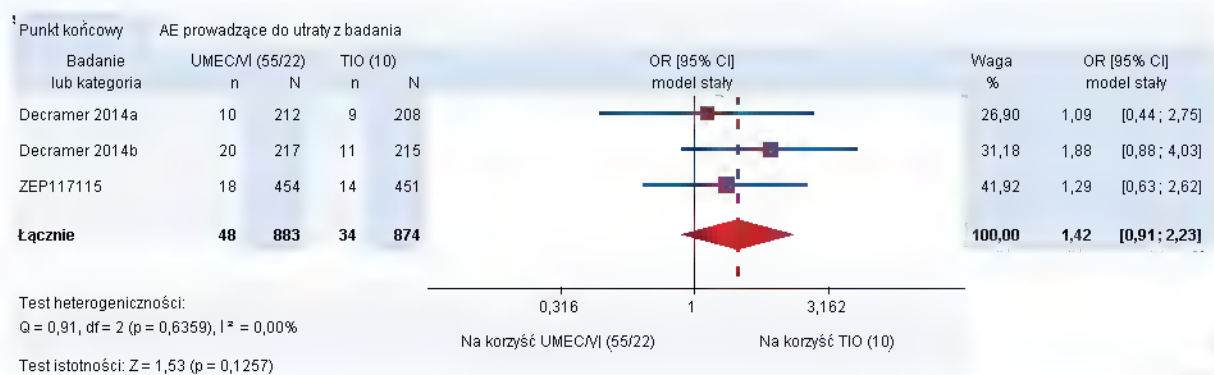
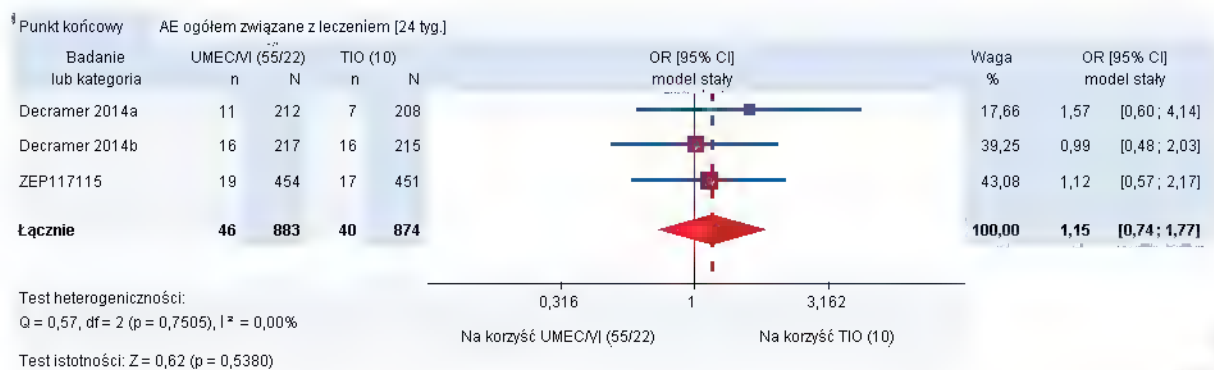
Test istotności: $Z = 0,19$ ($p = 0,8515$)

Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie Decramer 2014b. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie wyników badania Decramer 2014a i ZEP117115. Przyczyn heterogeniczności nie udało się ustalić.

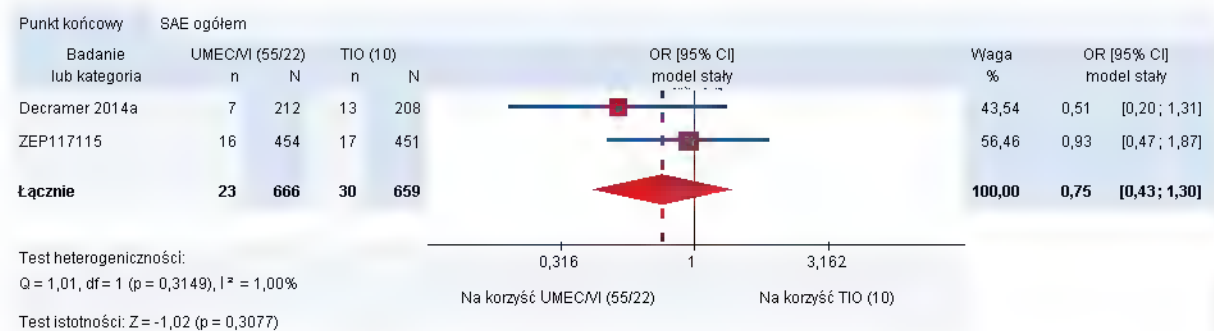


Analiza wrażliwości dla zaostreżeń ogółem w trakcie leczenia. Usunięcie badania Decramer 2014b z metaanalizy nie zmniejsza poziomu heterogeniczności wyniku.

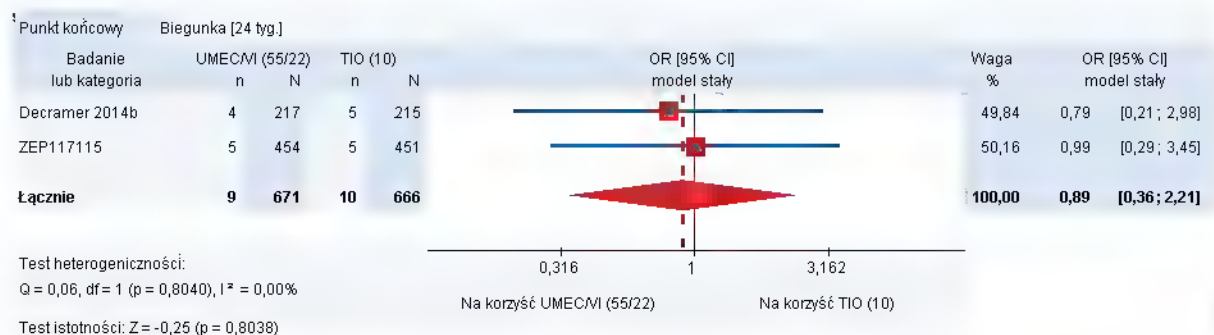
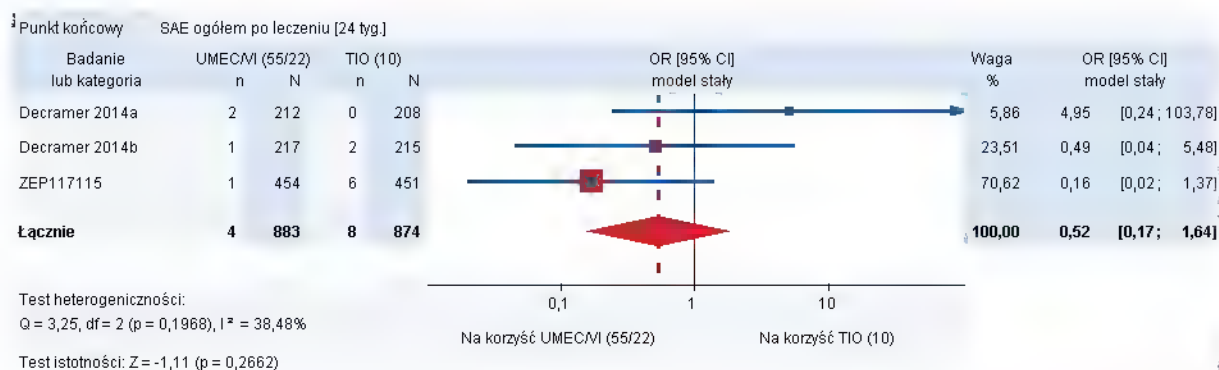
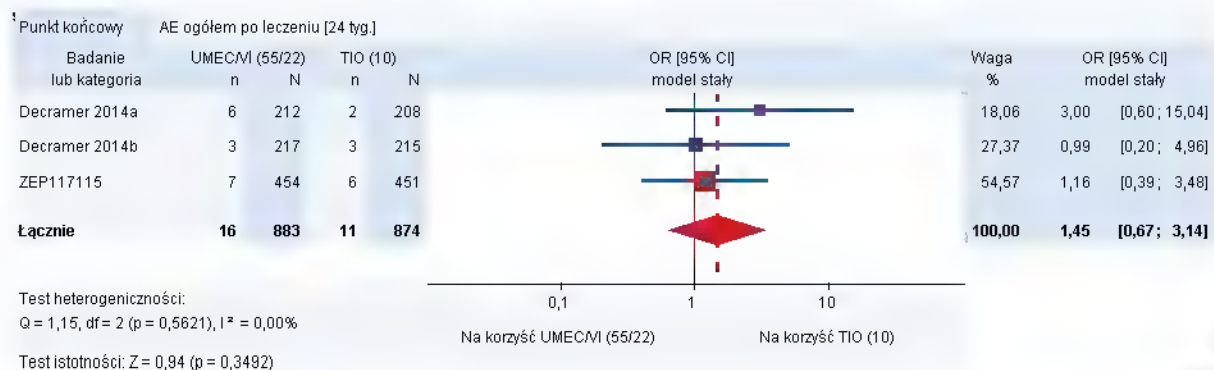
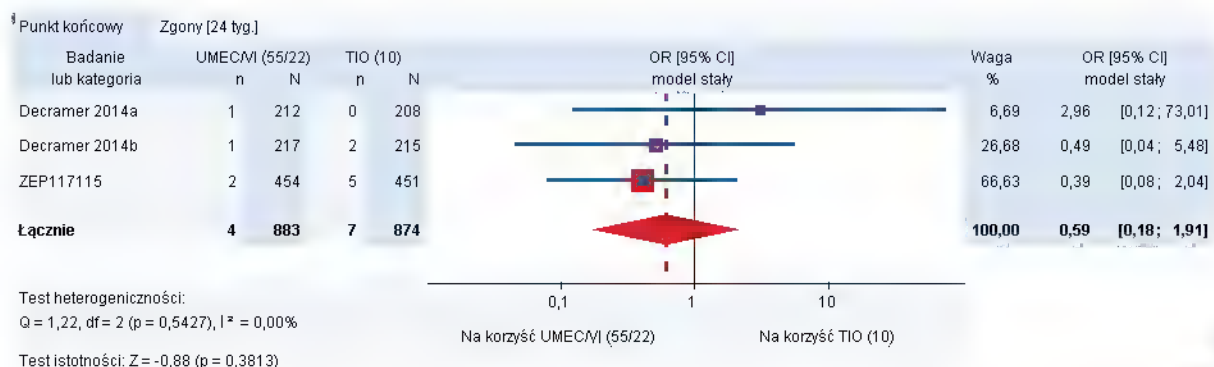


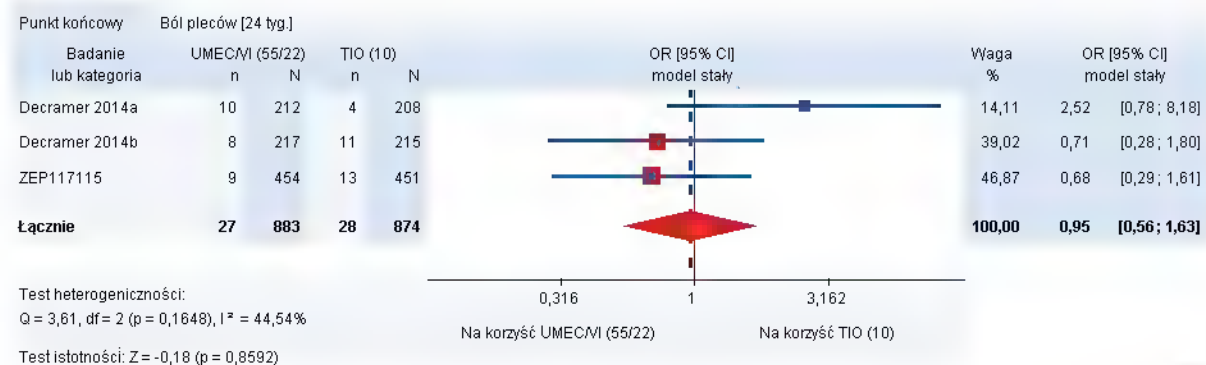
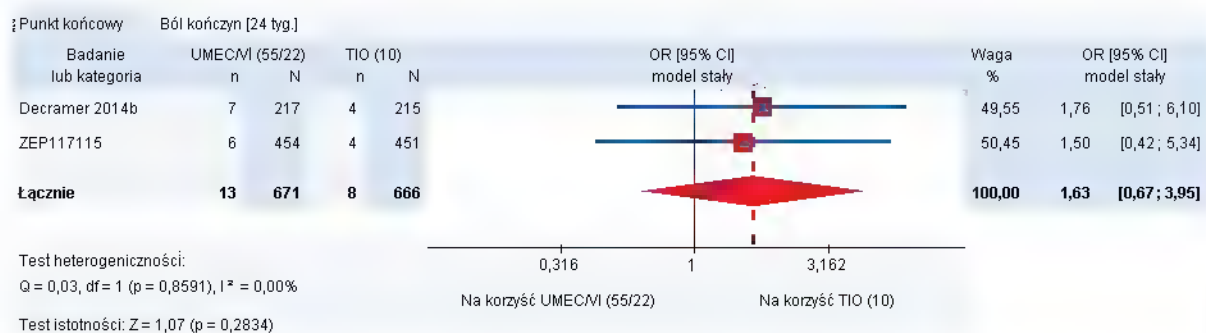
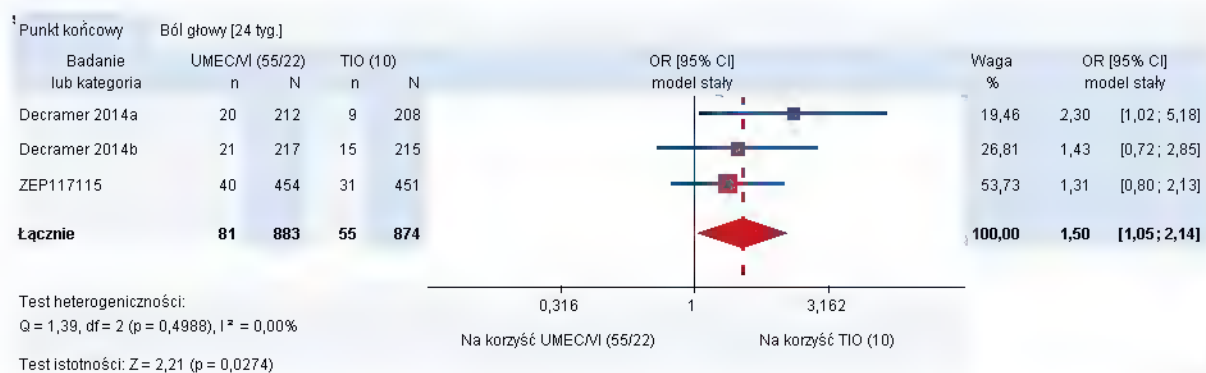
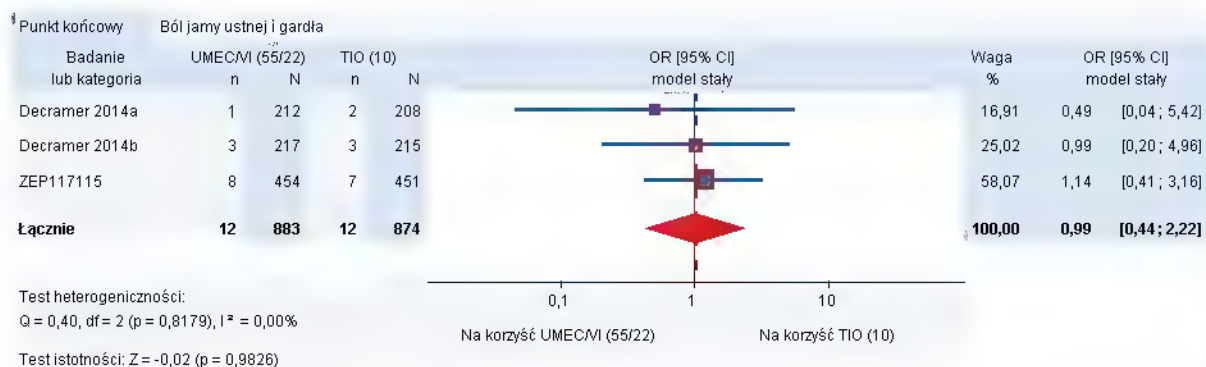


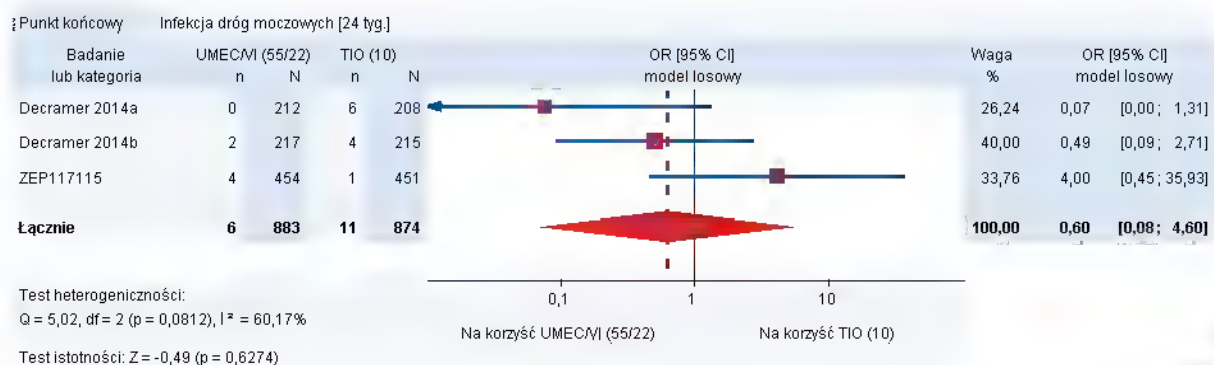
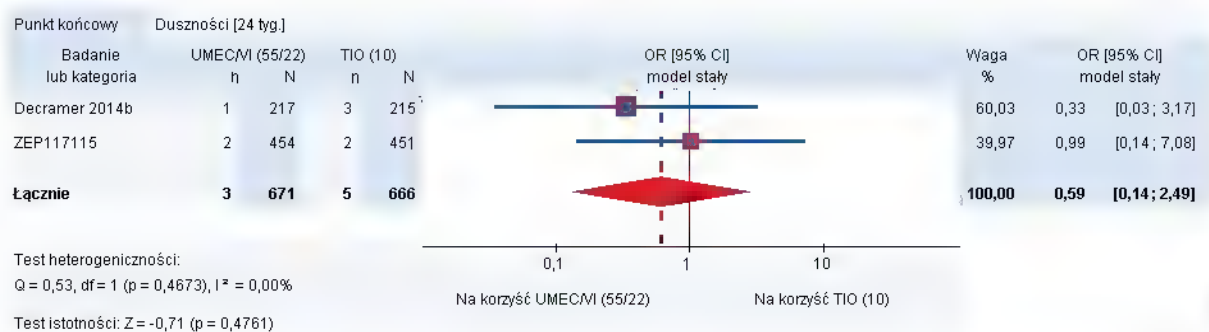
Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie Decramer 2014b. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie wyników badania Decramer 2014a i ZEP117115. Przyczyn heterogeniczności nie udało się ustalić.



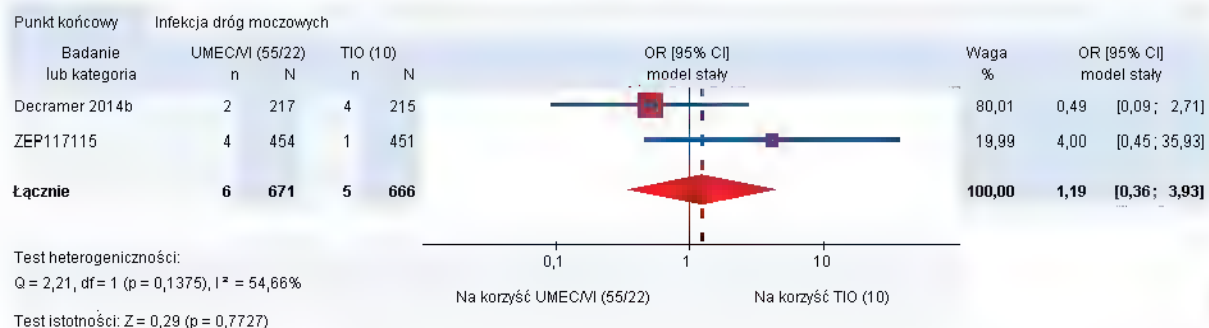
Analiza wrażliwości:



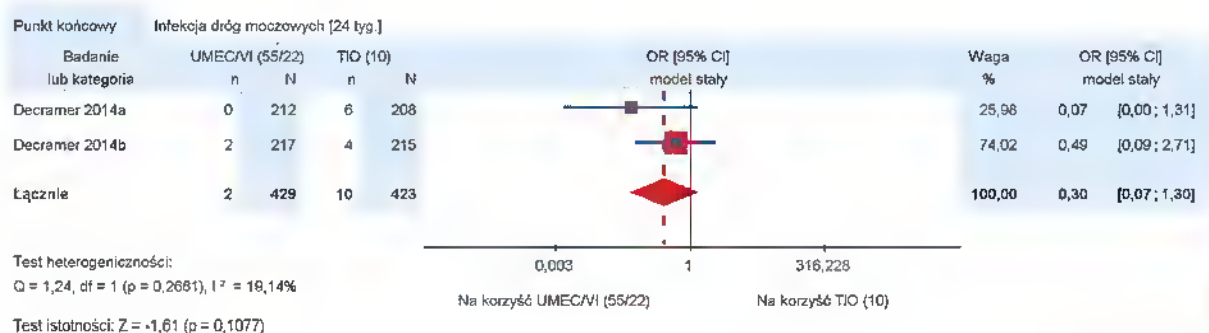




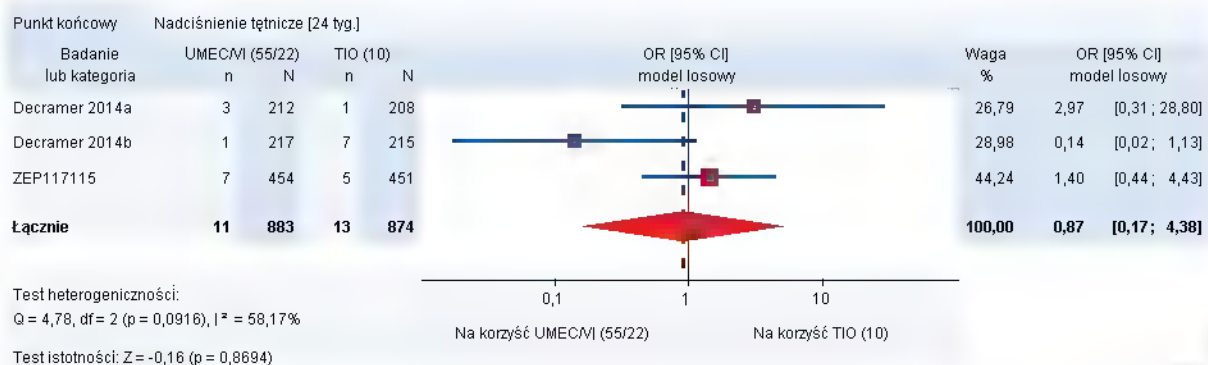
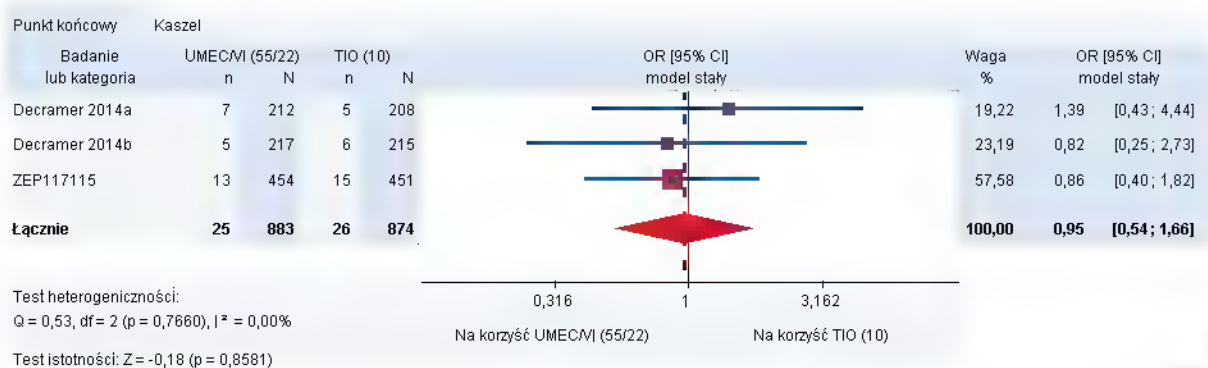
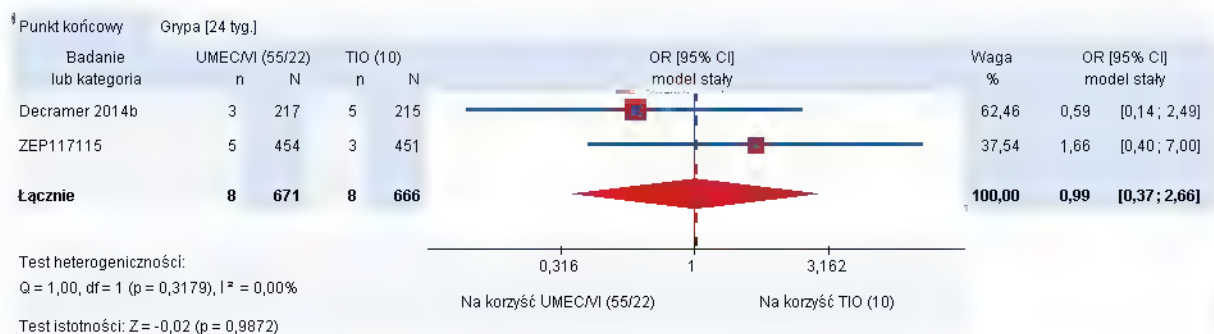
Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie INHANCE. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analiz wrażliwości polegających na uwzględnieniu w metaanalizie wyników dwóch badań: Decramer 2014a i ZEP117115 lub Decramer 2014a i Decramer 2014b. Nie udało się ustalić przyczyny heterogeniczności.



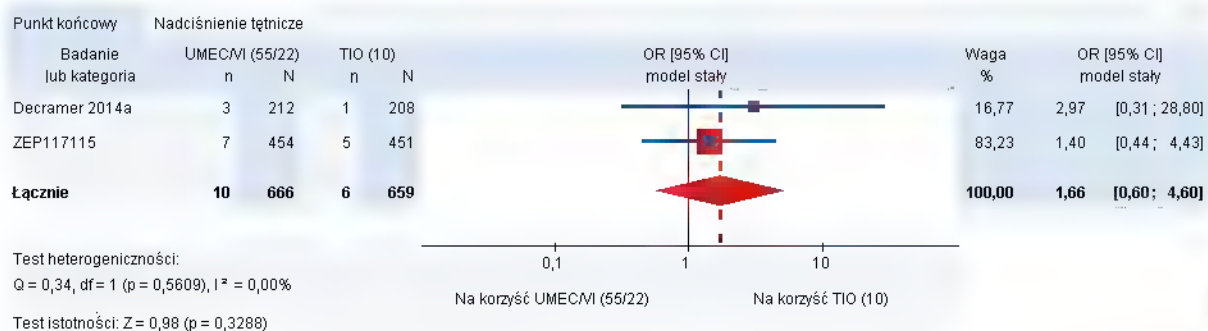
Analiza wrażliwości 1 dla infekcji dróg moczowych



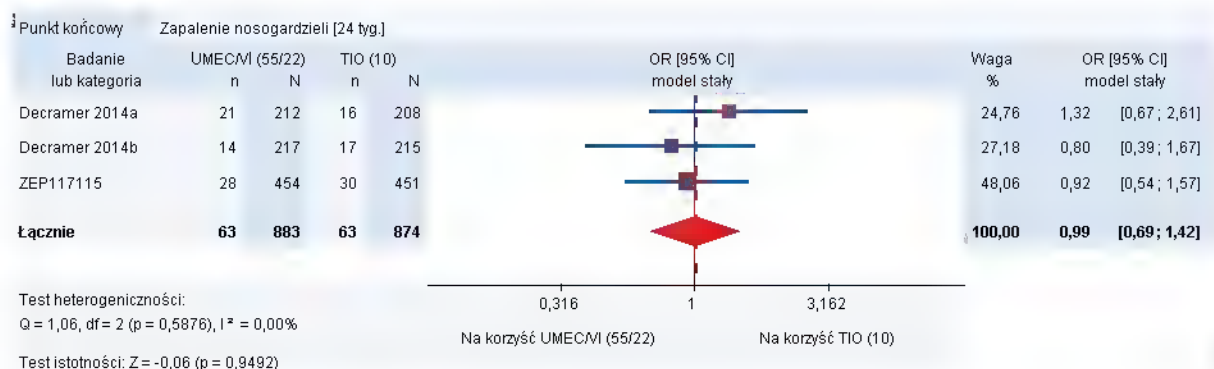
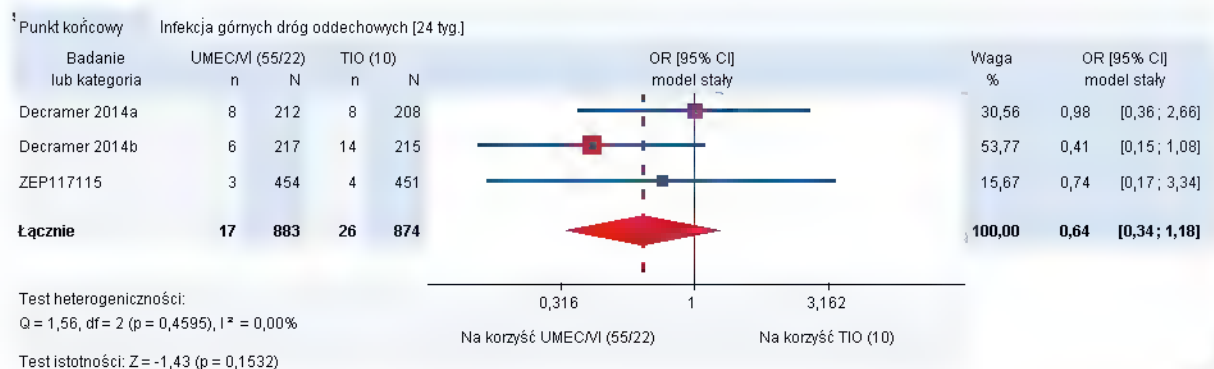
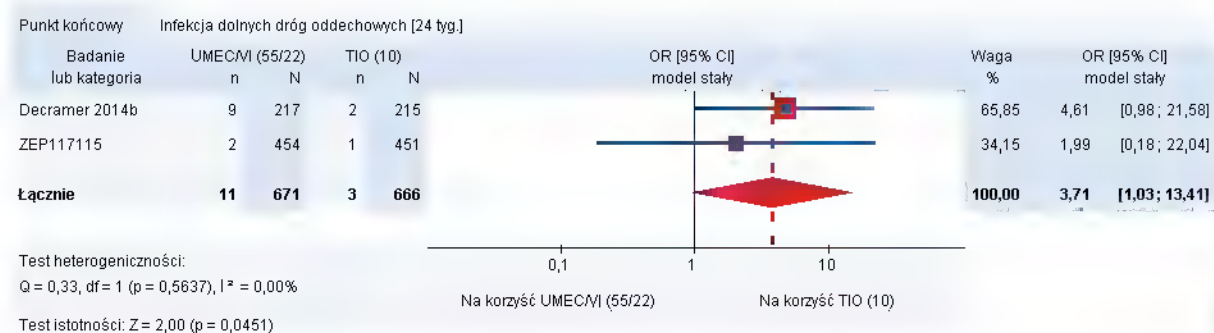
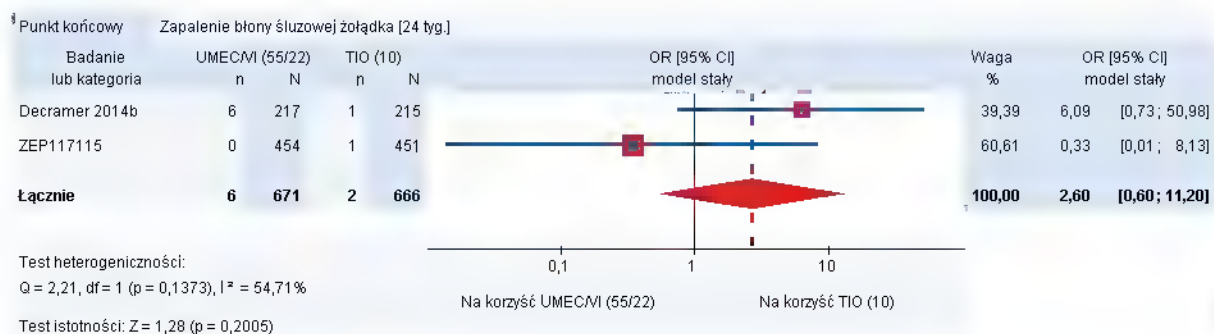
Analiza wrażliwości 2 dla infekcji dróg moczowych

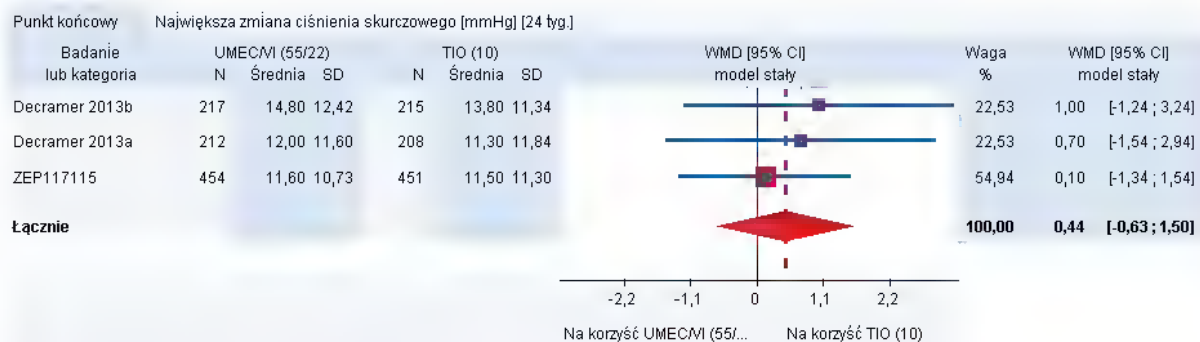


Wynik heterogeniczny, potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie Decramer 2014b. Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości polegającej na uwzględnieniu w metaanalizie wyników badania Decramer 2014a i ZEP117115. Przyczyn heterogeniczności nie udało się ustalić.



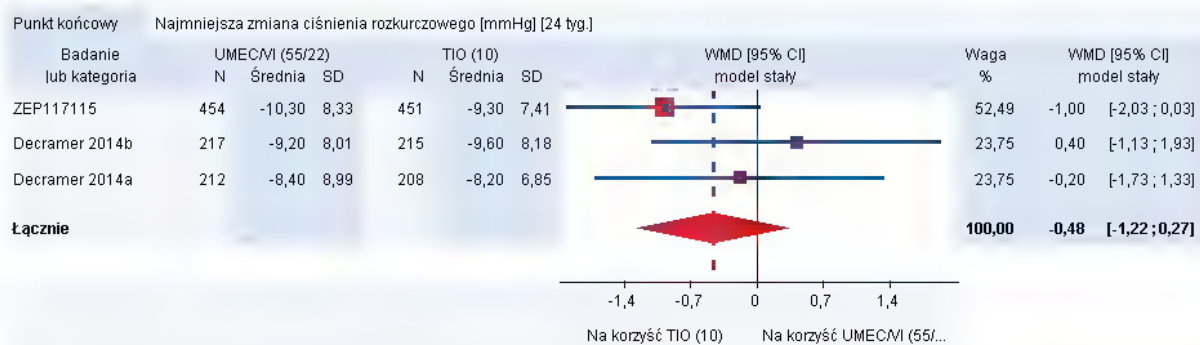
Analiza wrażliwości dla nadciśnienia tętniczego.





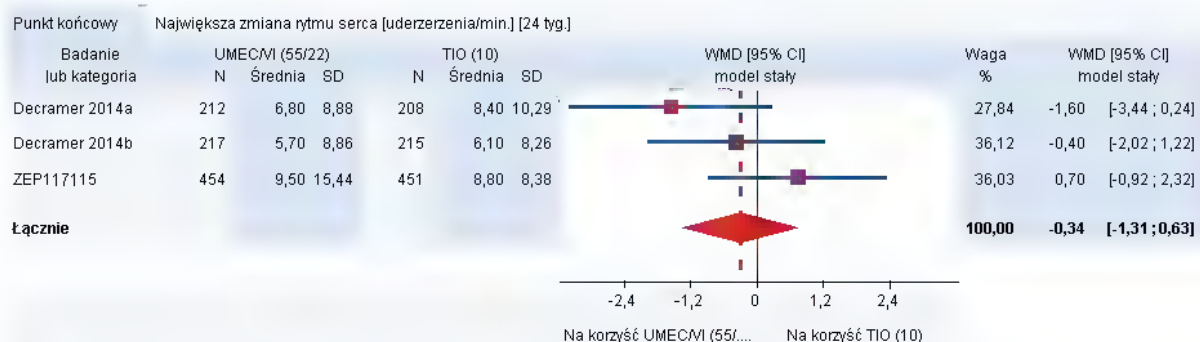
Test heterogeniczności: $Q = 0,51$, $df = 2$ ($p = 0,7762$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 0,81$ ($p = 0,4200$)



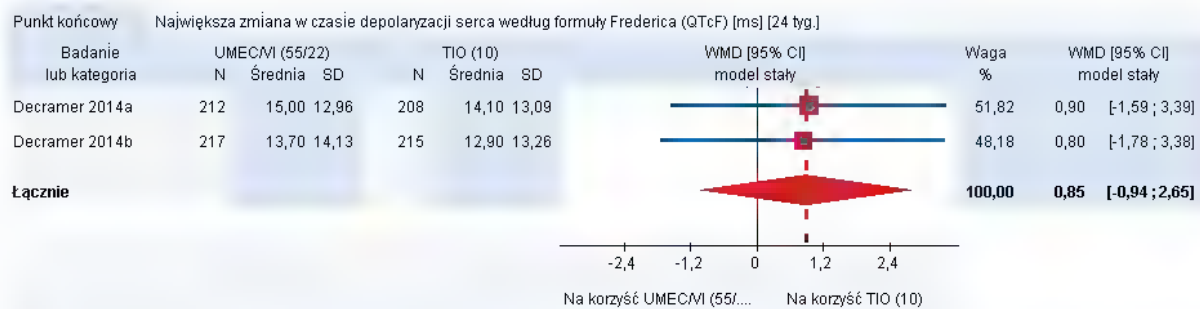
Test heterogeniczności: $Q = 2,39$, $df = 2$ ($p = 0,3027$), $I^2 = 16,32\%$

Test istotności: $Z = -1,26$ ($p = 0,2085$)



Test heterogeniczności: $Q = 3,40$, $df = 2$ ($p = 0,1830$), $I^2 = 41,11\%$

Test istotności: $Z = -0,68$ ($p = 0,4953$)



Test heterogeniczności: $Q = 0,00$, $df = 1$ ($p = 0,9565$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 0,93$ ($p = 0,3519$)

6. DODATKOWE DANE DO PORÓWNANIA POŚREDNIEGO METODĄ MTC

Spośród badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej w porównaniu pośrednim metodą MTC nie uwzględniono wyników z czterech prac (Aaron 2007, ARISE, DB2114634, SPARK). Listę badań wraz z przyczynami wykluczenia zamieszczono poniżej (Tabela 37). Listę punktów końcowych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego zamieszczono poniżej (Tabela 38). Szczegółowe wyniki badań, w których dostępne były jednakowo zdefiniowane punkty końcowe zamieszczono w Rozdz. 6.1 Kolorem zielonym oznaczono badania, dla których przeprowadzono porównanie MTC dla danego punktu końcowego.

Tabela 37.
Lista badań wykluczonych z porównania pośredniego MTC wraz z przyczynami

Badanie	Przyczyna wykluczenia z MTC
Aaron 2007	Brak miar rozrzutu umożliwiających wykonanie obliczeń statystycznych
ARISE	Populacja azjatycka ^a
DB2114634	Populacja azjatycka ^a
SPARK	Populacja z ciężką i bardzo ciężką POChP

a) Badania uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości, której szczegółowych wyników nie prezentowano w niniejszej analizie klinicznej.

Tabela 38.
Lista punktów końcowych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego MTC

Obszar	Punkt końcowy
Czynność płuc	p-FEV1
	FEV1 AUC (1–4 h)
	FEV1 AUC (1–8 h)
	FEV1 AUC (1–12 h)
	FEV1 AUC (1–24 h)
	FVC w różnych punktach czasowych
	FEV1 w różnych punktach czasowych
	PEF
	Efekt bronchodylatacyjny – wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml
	SAE prowadzące do utraty z badania
Bezpieczeństwo	Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych
	Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych
	Suchość w ustach
	Drzenie
	Infekcja dróg oddechowych

Obszar	Punkt końcowy
	Zapalenie płuc
	Zapalenie oskrzeli
	Hipercholesterolemia

6.1. Szczegółowe wyniki badań

Kolorem zielonym oznaczono badania, dla których dostępne były dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego MTC.

6.1.1. Czynność płuc

Tabela 39.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do t-FEV1 [l] (12 tyg.)

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
t-FEV1 [l] (12 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	12	193	0,189*	0,032	181	0,102*	0,028	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	12	181	0,203*	0,030	188	0,109*	0,025	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	12	413	0,186*	0,011	280	-0,012*	0,014	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	12	423	0,189*	0,011	408	0,081*	0,011	<0,001
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	113	0,209	0,016	38	0,139	0,025	bd
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	208	1,608*	0,02	99	1,445*	0,030	<0,001
INTRUST-1	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	561	1,380*	0,014	549	1,300*	0,014	<0,001
INTRUST-2	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	565	1,340*	0,01	564	1,270*	0,010	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	474	1,47*	0,018	232	1,24*	0,014	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	474	1,47*	0,018	480	1,37*	0,018	<0,001
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	666	1,08*	0,01	653	1,01*	0,009	<0,001
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	12	106	0,19	bd	121	0,1	bd	<0,001
t-FEV1 [l] (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	165	0,164*	0,015	162	0,013*	0,015	<0,001
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	177	0,211*	0,0183	173	0,121*	0,0186	0,0006
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	161	0,208*	0,018	175	0,149*	0,0176	0,0182
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	330	0,171*	0,0126	201	0,004*	0,0158	≤0,001
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	400	0,205*	0,0114	388	0,093*	0,0115	<0,001
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	20	117	1,06	bd	128	1,05	bd	bd
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	24	113	0,198	0,016	37	0,115	0,023	bd

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
ENLIGHTEN	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	203	1,585*	0,03	91	1,433*	0,03	<0,001
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	476	1,495	0,023	458	1,409	0,066	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	442	1,45*	0,01	191	1,25*	0,015	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	387	1,46*	0,011	382	1,37*	0,011	<0,001
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	604	1,07*	0,01	599	1,00*	0,01	<0,001
t-FVC [l] (12 tyg.)									
Maleki-Yazdi 20114 ZEP117115	UMECMI (55/22) vs TIO (10)	12	423	0,247*	0,0168	408	0,111*	0,017	<0,001
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	113	0,335	0,028	38	0,279	0,048	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	474	3,005	0,015	232	2,725	0,025	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	474	3,005	0,015	480	2,99	0,02	<0,001
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	623	2,77	0,021	619	2,65	0,021	<0,001
t-FVC [l] (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMECMI (55/22) vs TIO (10)	24	207	0,264*	0,032	203	0,196*	0,032	0,13
Decramer 2014b	UMECMI (55/22) vs TIO (10)	24	217	0,291*	0,029	215	0,193*	0,028	0,0143
Donohue 2013	UMECMI (55/22) vs PLC	24	413	0,262*	0,0206	280	0,014*	0,0258	<0,002
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMECMI (55/22) vs TIO (10)	24	400	0,244*	0,0181	388	0,12*	0,0183	<0,001
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	24	113	0,33	0,031	37	0,206	0,039	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	474	3	0,02	232	2,725	0,025	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	474	3	0,02	480	2,995	0,015	<0,001
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	604	2,73	0,023	599	2,61	0,022	<0,001

*LSM

6.1.2. Jakość życia

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SGRQ 12 tyg.

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
SGRQ [pkt] (12 tyg.)									
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMECMI (55/22) vs TIO (10)	12	410	-7,02	0,487	392	-4,93	0,497	0,003
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	119	-4,5	1,000	39	-2,7	1,255	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	474	37,56*	0,659	232	41,55*	0,9	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	474	37,56*	0,659	480	39,94*	0,658	0,003
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	694	44,69*	0,612	676	47,62*	0,607	<0,001
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	12	114	-4,81	bd	128	-3,8	bd	0,866

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
SGRQ [pkt] (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	207	-6,87*	1,02	203	-7,62*	1,05	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	-9,95*	0,98	215	-9,78*	0,95	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	413	-8,07	0,749	280	-2,56	0,950	≤0,001
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	388	-7,27*	0,538	374	-5,17*	0,548	0,006
Aaron 2007	TIO + SAL (10 + 100) vs TIO (10)	20	122	42,1	bd	132	46,5	bd	bd
ARISE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	24	119	-4,5	1,073	39	-0,3	1,307	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	475	41,3	0,914	456	43,19	0,903	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	474	-10,03	0,71*	232	-6,39*	0,97	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	474	-10,03	0,71*	480	-7,69*	0,73	bd
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	684	44,06*	0,655	658	45,77*	0,651	0,011
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	170	38,1	1,1	177	41,1	1	0,025
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	170	38,1	1,1	180	39,2	1	0,419

*LSM

Tabela 41.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę zdef. jako zmiana o ≥4 pkt w skali SGRQ (24 tyg.)

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			n	N	%	n	N	%	
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	94	192	49	92	177	52	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	103	191	54	104	189	55	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	188	384	49	86	253	34	≤0,001
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	237	445	53	196	430	46	0,022
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	281	441	64	111	196	57	0,088
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	281	441	64	254	450	56	0,047
SPARK	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	434	729	60	393	737	53	0,04

6.1.3. Kontrola objawów choroby

Tabela 42.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do TDI [pkt] (12 tyg.)

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
TDI [pkt] (12 tyg.)									
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	12	413	2,26	0,140	280	1	0,177	bd

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	442	2,44*	0,158	200	1,22*	0,215	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	442	2,44*	0,158	445	1,81*	0,158	<0,001
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	12	121	1,60	bd	125	1,53	bd	0,866
TDI [pkt] (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	162	2,7*	0,200	162	2,0*	0,200	0,016
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	207	2,3*	0,200	203	2,4*	0,200	0,72
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	2,3*	0,300	215	2,1*	0,200	0,55
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	336	2,4*	0,160	204	1,2*	0,200	≤0,001
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	462	1,34	0,160	443	0,87	0,163	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	439	2,72*	0,170	193	1,63*	0,230	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	439	2,72*	0,170	441	2,21*	0,171	0,007
Użycie terapii ratunkowej [inhalacje/dobę] (12 tyg.)									
INTRUST-1	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	538	-2,5*	0,17	538	-1,3*	0,17	<0,03
INTRUST-2	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	555	-2,1*	0,17	543	-1,4*	0,17	<0,03
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	12	420	-1,82	0,102	203	-0,83	0,141	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	12	420	-1,82	0,102	427	-1,28	0,102	<0,001
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	12	120	-0,84	bd	128	-0,59	bd	<0,04
Użycie terapii ratunkowej [inhalacje/dobę] (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	207	-2,0*	0,2	203	-1,4*	0,2	0,0220
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	-2,7*	0,2	215	-2,1*	0,2	0,07
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	413	-2,3*	0,16	280	-1,4*	0,2	≤0,001
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	415	-1,3*	0,09	401	-0,8*	0,09	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	419	-1,88	0,105	199	-0,92	0,147	<0,001
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	419	-1,88	0,105	424	-1,34	0,105	<0,001
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	201	0,57	bd	206	1,77	bd	bd
Vogelmeier 2009	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	201	0,57	bd	212	0,67	bd	bd
Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%] (12 tyg.)									
INTRUST-1	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	532	43,2	1,91	521	34,2	1,93	<0,03
INTRUST-2	INDA + TIO (150 + 10) vs TIO (10)	12	545	38,7	1,94	536	33,6	1,92	<0,03
Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej [%] (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	207	18,6	2,415	203	11,7	2,511	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	17,6	2,723	215	13,4	2,345	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	418	47,09	1,752	196	34,76	2,437	<0,001

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	418	47,09	1,752	419	36,51	1,752	<0,001

*LSM

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę zdef. jako zmiana o ≥ 1 pkt w skali TDI [n/N(%)] (24 tyg)











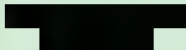










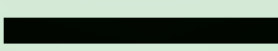








Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			n	N	%	n	N	%	
Liczba pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę zdef. jako zmiana o ≥ 1 pkt w skali TDI [n/N(%)] (24 tyg)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	110	200	55	112	187	60	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	111	195	57	98	192	51	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	226	390	58	106	259	41	$\leq 0,001$
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	236	476	50	194	458	42	0,033
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	299	439	68	111	193	58	0,004
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	299	439	68	261	441	59	0,016
Liczba pacjentów z zaostrzeniami (12 tyg.)									
Tashkin 2009	TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10)	12	124	21	17	131	14	11	0,149
Liczba pacjentów z zaostrzeniami (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	14	207	7	11	203	5	NS
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	26	217	12	14	215	7	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	16	454	4	29	451	6	bd
Liczba pacjentów z zaostrzeniami prowadzącymi do hospitalizacji (24 tyg.)									
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	10	476	2	11	458	2	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	10	474	2	7	232	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	10	474	2	5	480	1	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	3	207	1	3	209	1	NS
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	3	207	1	5	221	2	NS





















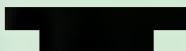









6.1.4. Profil bezpieczeństwa





















Tabela 44.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p
			n	N	%	n	N	%	
AE ogółem (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	65	194	34	76	193	39	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	108	212	51	82	208	39	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	127	217	59	126	215	59	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	212	413	51	130	280	46	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	202	454	44	190	451	42	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	72	476	15	79	458	17	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	261	474	55	134	232	58	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	261	474	55	275	480	57	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	70	207	34	82	209	39	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	70	207	34	79	221	36	bd
SAE ogółem (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	15	194	8	17	193	8	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	7	212	3	13	208	6	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	22	217	10	9	215	4	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	21	413	5	9	280	3	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	16	454	4	17	451	4	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	30	476	6	24	458	5	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	22	474	5	13	232	6	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	22	474	5	19	480	4	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	10	207	5	12	209	6	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	10	207	5	10	221	5	bd
AE prowadzące do utraty z badania (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	10	212	5	9	208	4	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	20	217	9	11	215	5	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	23	413	6	9	208	4	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	18	454	4	14	451	3	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	36	476	8	27	458	6	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	6	474	1	10	232	4	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	6	474	1	10	480	2	bd

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			P
			n	N	%	n	N	%	
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	8	207	4	8	209	4	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	8	207	4	13	221	6	bd
Zgony (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	1	194	<1	0	193	0	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	1	212	<1	0	208	0	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	1	217	<1	2	215	<1	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	3	413	<1	0	280	0	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	2	454	<1	5	451	1	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	3	476	<1	3	458	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	1	474	<1	0	232	0	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	1	474	<1	3	480	<1	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	0	207	0	1	209	<1	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	0	207	0	0	221	0	bd
Zaostrzenia POChP (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	9	194	5	9	193	5	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	7	413	2	3	280	1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	137	474	29	91	232	39	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	137	474	29	138	480	29	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	16	207	8	34	209	16	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	16	207	8	28	221	13	bd
Zapalenie nosogardzieli (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	194	17	9	193	18	9	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	212	21	10	208	16	8	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	14	6	215	17	8	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	413	39	9	280	16	6	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	454	28	6	451	30	7	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	476	42	9	458	53	12	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	474	31	7	232	23	10	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	474	31	7	480	40	8	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	207	13	6	209	11	5	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	207	13	6	221	11	5	bd
Kaszel (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	6	194	3	4	193	2	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	7	212	3	5	208	2	bd

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			P
			n	N	%	n	N	%	
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	5	217	2	6	215	3	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	6	413	1	7	280	3	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	13	454	3	15	451	3	bd
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	26	476	6	20	458	4	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	26	474	6	8	232	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	26	474	6	21	480	4	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	5	207	2	4	209	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	5	207	2	5	221	2	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych (24 tyg.)									
DB2114634	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	19	194	10	11	193	6	bd
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	8	212	4	8	208	4	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	6	217	3	14	215	7	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	13	413	3	14	280	5	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	20	474	4	13	232	6	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	20	474	4	24	480	5	bd
Ból jamy ustnej i gardła (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	1	212	<1	2	208	1	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	3	217	1	3	215	1	bd
									
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	13	413	3	4	280	1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	17	474	4	7	232	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	17	474	4	15	480	2	bd
Infekcja dolnych dróg oddechowych (24 tyg.)									
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	9	4	215	2	<1	bd
									
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	474	9	2	232	5	2	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	474	9	2	480	12	3	bd
Infekcja dróg moczowych (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	212	0	0	208	6	3	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	217	2	<1	215	4	2	bd
									
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	474	10	2	232	1	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	474	10	2	480	3	<1	bd

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			P
			n	N	%	n	N	%	
Ból pleców (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	10	212	5	4	208	2	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	8	217	4	11	215	5	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	13	413	3	7	280	3	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	9	454	2	13	451	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	8	474	2	5	232	2	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	8	474	2	8	480	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	3	207	1	3	209	1	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	3	207	1	1	221	<1	bd
Ból głowy (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	20	212	9	9	208	4	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	21	217	10	15	215	7	bd
Donohue 2013	UMEC/VI (55/22) vs PLC	24	35	413	8	26	280	9	bd
Maleki-Yazdi 2014 ZEP117115	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	40	454	9	31	451	7	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	13	474	3	3	232	1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	13	474	3	11	480	2	bd
Nadciśnienie tętnicze (24 tyg.)									
Decramer 2014a	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	3	212	1	1	208	<1	bd
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	1	217	<1	7	215	3	bd
									
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	9	474	2	2	232	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	9	474	2	9	480	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	3	207	1	5	209	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	3	207	1	5	221	2	bd
Duszności (24 tyg.)									
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	1	217	<1	3	215	1	bd
									
QUANTIFY	INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24)	26	9	476	2	15	458	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	6	474	1	1	232	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	6	474	1	10	480	2	bd
Grypa (24 tyg.)									
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	3	217	1	5	215	2	bd
									

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			P
			n	N	%	n	N	%	
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	6	474	1	2	232	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	6	474	1	8	480	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs PLC	24	2	207	1	5	209	2	bd
Vogelmeier 2008	TIO + FORM (10 + 20) vs TIO	24	2	207	1	1	221	<1	bd
Ból kończyn (24 tyg.)									
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	7	217	3	4	215	2	bd
									
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	3	474	<1	1	232	<1	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	3	474	<1	4	480	<1	bd
Biegunka (24 tyg.)									
Decramer 2014b	UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	24	4	217	2	5	215	2	bd
									
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs PLC	26	4	474	<1	7	232	3	bd
SHINE	INDA/GLY (85/43) vs TIO (10)	26	4	474	<1	2	480	<1	bd

6.2. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC

Kolorem zielonym oznaczono wynik, który uwzględniono w głównej części analizy klinicznej. Szczegóły dotyczące wyboru modelu opisano w Analizie Klinicznej Rozdz. 5.4.2.

6.2.1. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej

Tabela 45.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących czynność płuc

Porównanie UMEC/VI	t-FEV1 [12 tyg.]		t-FEV1 [24 tyg.]		t-FVC [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,04 [-0,04; 0,11]	0,04 [-0,15; 0,22]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,01 [-0,08; 0,1]	0,07 [0,01; 0,13]	0,09 [-0,26; 0,44]
TIO + FORM	x	x	0,09 [-0,05; 0,23]	0,1 [-0,09; 0,28]	x	x
TIO + INDA	0,03 [0; 0,07]	0,03 [-0,09; 0,14]	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	-66,195	-64,298	-64,659	-64,634	-38,124	-40,841

Tabela 46.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakość życia oraz kontrolę objawów choroby (dane ciągłe)

Porównanie UMEC/VI	SGRQ [24 tyg.]		TDI [24 tyg.]		Użycie terapii ratunkowej [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,5 [-1,45; 2,45]	0,84 [-1,96; 3,65]	-0,26 [-0,8; 0,29]	-0,31 [-2,05; 1,43]	0,02 [-0,31; 0,36]	0 [-0,82; 0,82]
TIO + FORM	-1,09 [-3,36; 1,19]	-0,81 [-4,06; 2,45]	0,21 [-0,49; 0,92]	0,16 [-2,49; 2,81]	x	x
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x

Porównanie UMEC/VI	SGRQ [24 tyg.]		TDI [24 tyg.]		Użycie terapii ratunkowej [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	53,461	53,662	4,236	5,120	-5,870	-3,915

Tabela 47.

Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakość życia oraz kontrolę objawów choroby (dane dychotomiczne)

Porównanie UMEC/VI	SGRQ >4 pkt. [24 tyg.]		TDI >1 pkt. [24 tyg.]		Dni bez terapii ratunkowej [24 tyg.]		Zaostrzenia wymagające hospitalizacji [24 tyg.]*	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,97 [0,72; 1,3]	0,87 [0,14; 5,41]	0,87 [0,63; 1,22]	0,77 [0,01; 54,53]	-3,64 [-9,55; 2,28]	-3,77 [-10,22; 2,68]	0,25 [0,03; 2,11]	0,66 [0; 14093,05]
TIO + FORM	x	x	1,17 [0,77; 1,78]	1,02 [0; 710,26]	x	x	0,28 [0,03; 2,44]	0,62 [0; 22617,23]
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x	x	x
DIC	90,391	88,818	91,841	89,215	39,139	39,418	54,089	49,231

* dane na wyższej iteracji, tj. 500 000.

6.2.2. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa

Tabela 48.

Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla zdarzeń niepożądanych ogółem

Porównanie UMEC/VI	AE ogółem [24 tyg.]		SAE ogółem [24 tyg.]		AE prowadzące do utraty [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	1,36 [1,04; 1,77]	1,4 [0,93; 2,1]	1,16 [0,62; 2,17]	1,09 [0,31; 3,82]	2,21 [1,02; 4,78]	2,1 [0,64; 6,84]
TIO + FORM	1,27 [0,93; 1,73]	1,3 [0,81; 2,08]	1,38 [0,7; 2,72]	1,3 [0,31; 5,41]	2,55 [1,16; 5,6]	2,25 [0,62; 8,14]
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x

Porównanie UMEC/VI	AE ogółem [24 tyg.]		SAE ogółem [24 tyg.]		AE prowadzące do utraty [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	123,460	125,128	102,871	102,806	97,546	98,615

Tabela 49.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. I)

Porównanie UMEC/VI	Zaostrzenia (AE) [24 tyg.]		Zapalenie nosogardzieli [24 tyg.]		Kaszel [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	1,56 [0,47; 5,1]	1,36 [0; 152595,57]	1,53 [0,93; 2,52]	1,47 [0,7; 3,07]	0,62 [0,3; 1,27]	0,63 [0,22; 1,78]
TIO + FORM	3,1 [0,85; 11,31]	2,58 [0; 68232,27]	1,08 [0,61; 1,89]	1,02 [0,43; 2,43]	0,79 [0,34; 1,81]	0,78 [0,23; 2,71]
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	69,608	70,856	104,180	105,786	88,012	90,116

Tabela 50.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. II)

Porównanie UMEC/VI	Infekcja górnych dróg oddechowych [24 tyg.]		Ból jamy ustnej i gardła [24 tyg.]		Ból pleców [24 tyg.]		Ból głowy [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,77 [0,36; 1,65]	0,74 [0,01; 109,8]	0,87 [0,34; 2,24]	0,61 [0,01; 27,93]	1,12 [0,4; 3,12]	1,04 [0,07; 16,67]	1,24 [0,5; 3,08]	1,32 [0,03; 66,69]
TIO + FORM	x	x			0,66 [0,12; 3,59]	0,54 [0,02; 12,29]	x	x
TIO + INDA	x	x			x	x	x	x
TIO + SAL	x	x			x	x	x	x
DIC	54,375	55,896	56,817	58,263	76,810	77,631	68,166	69,713

Tabela 51.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. III)

Porównanie UMEC/VI	Nadciśnienie tętnicze [24 tyg.]*		Zgon [24 tyg.]		Duszność [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,82 [0,23; 2,9]	0,77 [0; 7349,53]	2,2 [0,22; 21,57]	3,22 [0,05; 205,03]	0,95 [0,14; 6,23]	0,88 [0; 34651,82]
TIO + FORM	4,03 [0,34; 47,12]	3,47 [0; 810569,89]	2,34 [0,18; 29,61]	4,06 [0,03; 647,05]	0,52 [0,07; 4,16]	0,49 [0; 381105,17]
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	59,558	57,293	62,376	63,851	45,125	46,232

* dane na wyższej iteracji, tj. 500 000.

Tabela 52.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. IV)

Porównanie UMEC/VI	Grypa [24 tyg.]		Ból kończyn [24 tyg.]		Biegunka [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	1,03 [0,23; 4,66]	1,25 [0; 8028,55]	2,28 [0,35; 14,7]	2,36 [0; 23080,68]	0,38 [0,05; 3,13]	0,38 [0; 4468,41]
TIO + FORM	1,49 [0,18; 12,43]	0,97 [0; 5694,98]	x	x	x	x
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	51,951	51,230	34,264	35,743	35,425	36,771

Tabela 53.
Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. V)

Porównanie UMEC/VI	Infekcja dolnych dróg oddechowych [24 tyg.]		Infekcja dróg moczowych [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	2,8 [0,72; 10,94]	2,69 [0; 196059,65]	0,14 [0,02; 0,76]	0,12 [0; 3747,37]

Porównanie UMEC/VI	Infekcja dolnych dróg oddechowych [24 tyg.]		Infekcja dróg moczowych [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
TIO + FORM	x	x		
TIO + INDA	x	x		
TIO + SAL	x	x		
DIC	39,689	38,843	46,869	43,489

6.3. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem wszystkich badań włączonych do analizy podstawowej oraz dodatkowo badań klinicznych przeprowadzonych na populacji azjatyckiej.

6.3.1. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej

Tabela 54.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących czynność płuc

Porównanie UMEC/VI	t-FEV1 [12 tyg.]		t-FEV1 [24 tyg.]		t-FVC [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,03 [-0,02; 0,08]	0,03 [-0,04; 0,11]	0 [-0,03; 0,03]	0 [-0,05; 0,05]	0,05 [0; 0,1]	0,04 [-0,18; 0,25]
TIO + FORM	x	x	0,08 [-0,06; 0,22]	0,09 [-0,07; 0,25]	x	x
TIO + INDA	0,03 [0; 0,07]	0,03 [-0,04; 0,09]	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	-76,176	-74,121	-83,916	-83,896	-42,186	-46,180

Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakoć życia oraz kontrolę objawów choroby

Porównanie UMEC/VI	SGRQ [24 tyg.]		TDI [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	0,92 [-0,89; 2,72]	1,31 [-1,22; 3,84]	-0,31 [-0,83; 0,21]	-0,36 [-1,7; 0,98]
TIO + FORM	-0,86 [-3,09; 1,38]	-0,54 [-3,67; 2,59]	0,16 [-0,53; 0,84]	0,11 [-1,93; 2,15]
TIO + INDA	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x
DIC	61,018	61,050	4,169	5,413

6.3.2. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa

Tabela 56.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych

Porównanie UMEC/VI	AE ogółem [24 tyg.]		SAE ogółem [24 tyg.]		Zaostrzenia (AE) [24 tyg.]		Zgon [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	1,29 [0,99; 1,67]	1,32 [0,89; 1,97]	1,1 [0,61; 1,98]	1,06 [0,39; 2,84]	1,3 [0,6; 2,81]	1,21 [0,01; 248,41]	2,2 [0,22; 21,57]	3,17 [0,1; 105,99]
TIO + FORM	1,2 [0,88; 1,63]	1,22 [0,77; 1,93]	1,3 [0,68; 2,48]	1,25 [0,41; 3,81]	2,6 [1; 6,72]	2,46 [0,01; 500,43]	2,34 [0,18; 29,61]	3,87 [0,05; 278,28]
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x	x	x
DIC	139,514	140,753	114,295	114,863	79,758	81,575	62,376	69,855

Tabela 57.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych

Porównanie UMEC/VI	Zapalenie nosogardzieli [24 tyg.]		Kaszel [24 tyg.]		Infekcja górnych dróg oddechowych [24 tyg.]	
	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy	Model stały	Model losowy
INDA/GLY	1,47 [0,91; 2,38]	1,42 [0,73; 2,76]	0,63 [0,31; 1,26]	0,64 [0,26; 1,56]	0,79 [0,37; 1,66]	0,78 [0,06; 10,34]
TIO + FORM	1,04 [0,6; 1,79]	0,98 [0,46; 2,12]	0,79 [0,35; 1,79]	0,8 [0,27; 2,33]	x	x
TIO + INDA	x	x	x	x	x	x
TIO + SAL	x	x	x	x	x	x
DIC	115,817	117,436	96,538	98,289	62,655	64,534

7. DODATKOWE DANE NA TEMAT WYTRZYMAŁOŚCI SPRAWNOŚCIOWEJ

7.1. Charakterystyka badań

Maltais 2014a - DB2114417 [4–6]		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane przeprowadzone metodą niekompletnych bloków badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonej terapii UMEC/VI w dawce 125/25 oraz 62,5/25, UMEC w dawce 125 i 62,5, VI w dawce 25 w porównaniu z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI (62,5/25) oraz PLC.</p>		
Kryteria włączenia^a		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. zdiagnozowana POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1/FVC $< 0,70$ i FEV1: 35%–70% w. n. po podaniu BD, 5. duszność w skali mMRC ≥ 2, 6. spoczynkowe FRC $\geq 120\%$ w.n. 		
Kryteria wyłączenia^a		
<p>Najważniejsze kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Astma, 2. inne istotne klinicznie schorzenia układu oddechowego, np.: niedobór $\alpha 1$-antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozszerzone oskrzela, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc, 3. istotne choroby lub nieprawidłowości klinicznie, w wywiadzie lub obecne: zaburzenia kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, wątrobowe, immunologiczne, endokrynne (w tym cukrzyca lub choroby tarczycy), hematologiczne, które nie są wystarczająco kontrowane, remisja nowotworu w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania, 4. zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania, 5. istotne klinicznie, nieprawidłowe, wyniki badań laboratoryjnych lub EKG, 6. uczestnictwo w ostrej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, 7. pacjenci wymagający długoterminowej tlenoterapii, tj. >12 h/dobę). 		
POPULACJA		
	UMEC/VI	PLC
Liczebność grupy	349 ^b	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	61,6 (8,25)	
Odsetek mężczyzn	56%	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	
FEV1 [l] średnia (SD)	bd	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	51,3 (9,7)	
Odsetek stosujących ICS	28%	
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd	
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd	
Odsetek aktualnie palących	63%	
SCHEMAT BADANIA		
	UMEC/VI	PLC

Maltais 2014a - DB2114417 [4–6]		
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [µg]	55/22 (62,5/25)	x
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	NDPI (Elipta)	x
Użycie spejsera	bd	x
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: TAK (salbutamol) Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	2 x 12	
Okres obserwacji [tyg.]	~33 (RI: 2-3 ^c ; OI: 24; W: 2; FU: 4)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs PLC > UMEC/VI (62,5/25) vs PLC)	
I ^o punkt końcowy	EET oraz t-FEV1 (współistniejące punkty końcowe)	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, IVRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, PLC identyczne z UMEC/VI	
Analiza wyników	MITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii w obu okresach interwencji	
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 23, PLC: 23, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Wytrzymałość sprawnościowa, • parametry spirometryczne m.in.: t-FEV1, FEV1, t-IC, t-FRC, FRC, t-RV, RV, • użycie terapii ratunkowej, • preferencje pacjentów odnośnie stosowania inhalatora, • profil bezpieczeństwa. 	

* - należy interpretować, jako wartość nominalną, ponieważ nie osiągnięto progu istotności statystycznej dla poprzedzającego punktu końcowego (zmiana wytrzymałości sprawnościowej 3).

a) Na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia opisanych w raporcie *Clinical Trial* do niniejszego badania klinicznego.

b) Dotyczy populacji ogólnej badania, tj. 348 pacjentów.

c) Czas trwania okresu RI wynosił 12–21 dni.

Maltais 2014b - DB2114418 [6–8]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane, przeprowadzone metodą niekompletnych bloków, badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania złożonej terapii UMEC/VI w dawce 125/25 i 62,5/25, UMEC w dawce 125 i 62,5, VI w dawce 25 w porównaniu z PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono wyłącznie ramiona UMEC/VI (62,5/25) oraz PLC.	
Kryteria włączenia ^a	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 40 lat, 2. zdiagnozowana postać POChP, 3. palacze lub byli palacze ≥ 10 paczkolet, 4. wartość FEV1/FVC < 0,70 i FEV1: 35%–70% w. n. po podaniu BD, 5. duszność w skali mMRC ≥2, 6. spoczynkowe FRC ≥120% w.n. 	

Maltais 2014b - DB2114418 [6-8]

Kryteria wyłączenia^a

Najważniejsze kryteria wyłączenia:

1. Astma,
2. inne istotne klinicznie schorzenia układu oddechowego, np.: niedobór α 1-antytrypsyny, gruźlica, rozszerzone oskrzela, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, choroby śródmiąższowe płuc,
3. istotne choroby lub nieprawidłowości kliniczne, w wywiadzie lub obecne: zaburzenia kardiologiczne, neurologiczne, psychiatryczne, wątrobowe, immunologiczne, endokrynne (w tym cukrzyca lub choroby tarczycy), hematologiczne, które nie są wystarczająco kontrowane, remisja nowotworu w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania,
4. zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania,
5. istotne klinicznie, nieprawidłowe, wyniki badań laboratoryjnych lub EKG,
6. uczestnictwo w ostrej fazie nadzorowanego programu rehabilitacji płucnej, w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,
7. pacjenci wymagający długoterminowej tlenoterapii (>12 h/dobę).

POPULACJA

	Populacja ogólna
Liczebność grupy	308 ^b
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	62,6 (7,88)
Odsetek mężczyzn	55%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd
FEV1 [l] średnia (SD)	bd
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	51,3 (10,0)
Odsetek stosujących ICS	39%
Odsetek stosujących ICS/LABA	bd
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem POChP	bd
Odsetek aktualnie palących	61%

SCHEMAT BADANIA

	UMEC/VI	PLC
Dawka dobową dostarczana (uwalniana) [μ g]	55/22 (62,5/25)	x
Schemat dawkowania	55/22 x 1 inh./QD	x
Typ inhalatora	NDPI (Elipta)	x
Użycie spejsera	bd	bd
Kointerwencje (POChP)	Leczenie ratunkowe: TAK (salbutamol) Leczenie dodatkowe: ICS w stałej dawce	
Okres interwencji [tyg.]	2 x 12	
Okres obserwacji [tyg.]	~33 (RI: 2-3 ^c ; OI: 24; W: 2; FU: 4-5)	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority (z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI (125/25) vs PLC > UMEC/VI (62,5/25) vs PLC)
I ^o punkt końcowy	EET oraz t-FEV1 (współistniejące punkty końcowe)
Randomizacja (2 pkt)	TAK, IVRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	TAK, PLC identyczne z UMEC/VI

Maltais 2014b - DB2114418 [6–8]	
Analiza wyników	MITT z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii w obu okresach interwencji
Utrata z badania (1 pkt)	UMEC/VI: 17, PLC: 31 przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Wytrzymałość sprawnościowa, • parametry spirometryczne m.in.: t-FEV1, FEV1, t-IC, t-FRC, FRC, t-RV, RV, • użycie terapii ratunkowej, • preferencje pacjentów odnośnie stosowania inhalatora • profil bezpieczeństwa.

* - oznacza istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad PLC.

a) Na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia opisanych w raporcie *Clinical Trial* do niniejszego badania klinicznego.

b) Charakterystyka dotyczy 307 pacjentów.

c) Czas trwania okresu RI wynosił 12–21 dni.

7.2. Szczegółowe wyniki badań

Tabela 58

Wyniki badań dotyczące skuteczności dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418 (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†] /TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana t-IC [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	0,196* (0,31)	148	-0,002* (0,31)	0,20 [0,13; 0,27]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	0,216* (0,30)	120	-0,021* (0,30)	0,24 [0,16; 0,31]	bd
Metaanaliza	12	248	x	268	x	0,22 [0,16; 0,27]	0,47
Zmiana IC po 3 h od inhalacji [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	0,267* (0,31)	148	0,028* (0,32)	0,24 [0,17; 0,31]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	0,295* (0,30)	120	-0,021* (0,30)	0,32 [0,24; 0,39]	bd
Metaanaliza	12	248	x	268	x	0,28 [0,22; 0,33]	0,15
Zmiana t-FRC [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	-0,219* (0,60)	148	0,020* (0,60)	-0,24 [-0,38; -0,10]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	-0,434* (0,51)	120	-0,083* (0,50)	-0,35 [-0,48; -0,22]	bd
Metaanaliza	12	248	x	268	x	-0,30 [-0,40; -0,20]	0,25
Zmiana FRC po 3 h od inhalacji [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	-0,384* (0,60)	148	-0,081* (0,60)	-0,30 [-0,44; -0,16]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	-0,616* (0,51)	120	-0,094* (0,51)	-0,52 [-0,65; -0,39]	bd
Metaanaliza	12	248	x	268	x	-0,41 [-0,63; -0,20]	0,03
Zmiana t-RV [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	-0,255* (0,63)	148	0,039* (0,63)	-0,29 [-0,44; -0,15]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	-0,516* (0,54)	120	-0,049* (0,54)	-0,47 [-0,60; -0,33]	bd

Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)		PLC		UMEC/VI vs PLC	p [†] /TH
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Metaanaliza	12	248	x	268	x	-0,38 [-0,55; -0,21]	0,09
Zmiana RV po 3 h od inhalacji [l]							
Maltais 2014a - DB2114417	12	131	-0,437* (0,64)	148	-0,086* (0,64)	-0,35 [-0,50; -0,20]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	117	-0,714* (0,55)	120	-0,071* (0,54)	-0,64 [-0,78; -0,50]	bd
Metaanaliza	12	248	x	268	x	-0,50 [-0,78; -0,21]	<0,01

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - wartość LSM

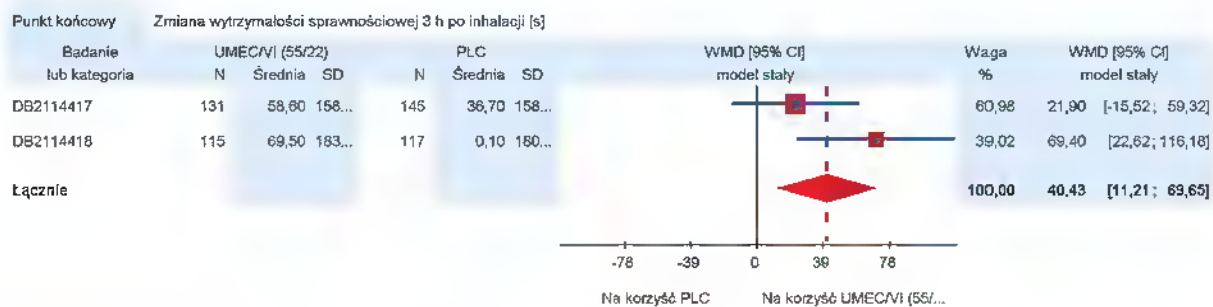
Tabela 59.

Szczegółowe wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla porównania UMEC/VI (62,5/25) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418 (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	PLC	OR [95% CI]	RD [95% CI]	p [†] /TH
		n/N (%)	n/N (%)			
Zapalenie nosogardzieli						
Maltais 2014a - DB2114417	12	5/152 (3)	10/170 (6)	0,54 [0,18; 1,63]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	8/130 (6)	10/151 (7)	0,92 [0,35; 2,42]	-0,005 [-0,06; 0,05]	bd
Metaanaliza	12	13/282 (5)	20/321 (6)	0,73 [0,36; 1,50]	-0,02[-0,05; 0,02]	0,48
Ból głowy						
Maltais 2014a - DB2114417	12	3/152 (3)	7/170 (4)	0,47 [0,12; 1,85]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Maltais 2014b - DB2114418	12	3/130 (2)	8/151 (5)	0,42 [0,11; 1,63]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Metaanaliza	12	6/282 (2)	15/321 (5)	0,44 [0,17; 1,16]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,92
Ból stawów						
Maltais 2014b - DB2114418	12	6/130 (5)	2/151 (1)	3,60 [0,71; 18,18]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
Ból pleców						
Maltais 2014b - DB2114418	12	0/130 (0)	5/151 (3)	0,10 [0,01; 1,86]	NNT = 31 [16; 625]	bd
Duszność						
Maltais 2014b - DB2114418	12	0/130 (0)	6/151 (4)	0,09 [0,005; 1,54]	NNT = 26 [14; 171]	bd

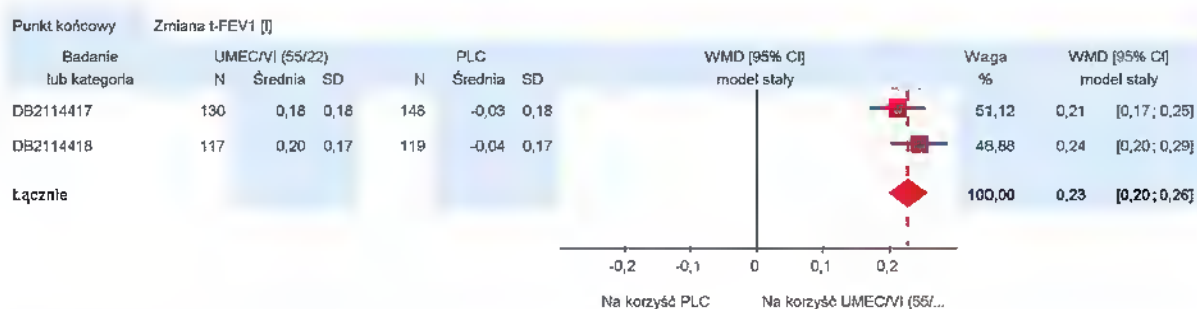
† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH). Uwzględniono AE $\geq 3\%$ w ramionach UMEC/VI (55/22) i PLC.

7.3. Wyniki metaanaliz



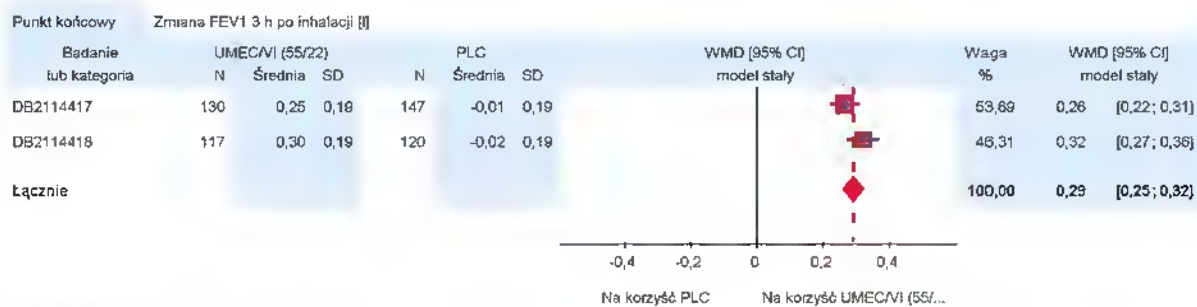
Test heterogeniczności: $Q = 2,42$, $df = 1$ ($p = 0,1201$), $I^2 = 58,60\%$

Test istotności: $Z = 2,71$ ($p = 0,0067$)



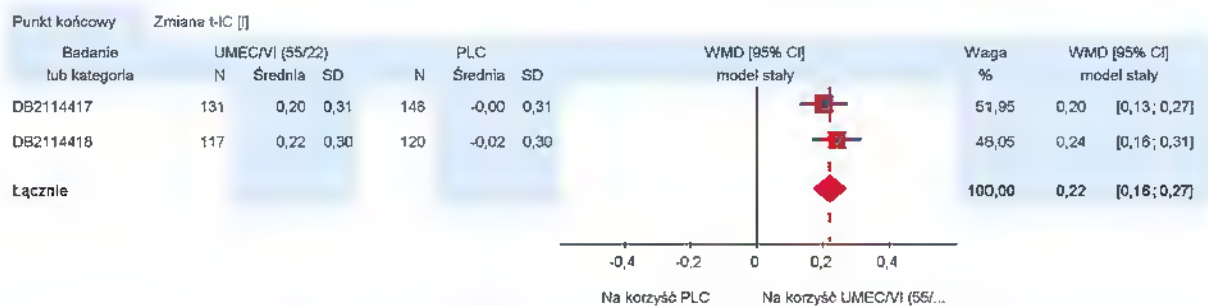
Test heterogeniczności: $Q = 1,14$, $df = 1$ ($p = 0,2849$), $I^2 = 12,57\%$

Test istotności: $Z = 14,66$ ($p < 0,0001$)



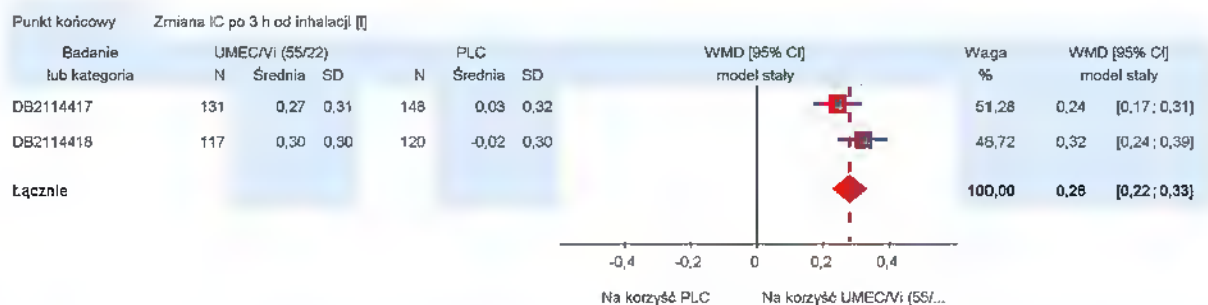
Test heterogeniczności: $Q = 2,65$, $df = 1$ ($p = 0,1035$), $I^2 = 62,29\%$

Test istotności: $Z = 17,01$ ($p < 0,0001$)



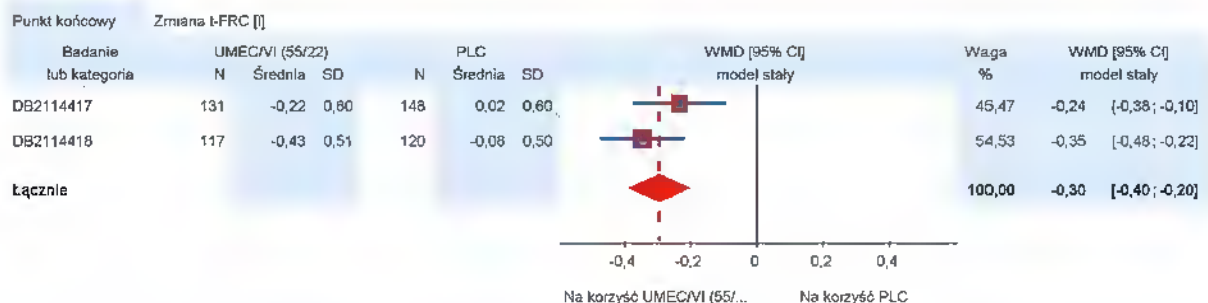
Test heterogenicności: $Q = 0,53$, $df = 1$ ($p = 0,4658$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = 8,11$ ($p < 0,0001$)



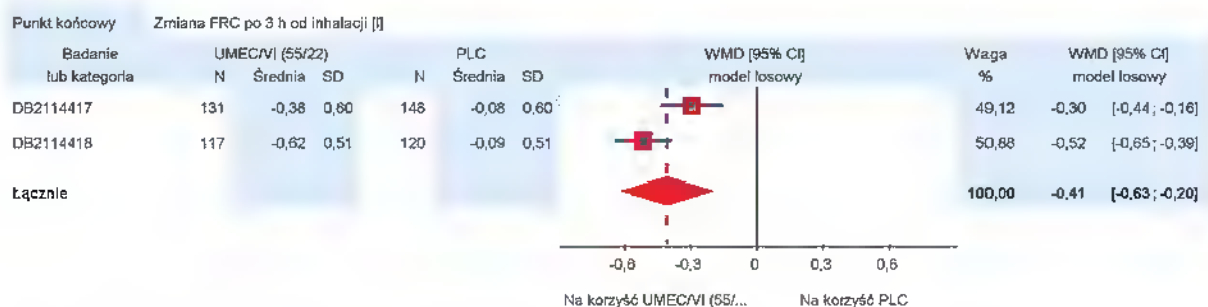
Test heterogenicności: $Q = 2,03$, $df = 1$ ($p = 0,1540$), $I^2 = 50,79\%$

Test istotności: $Z = 10,24$ ($p < 0,0001$)



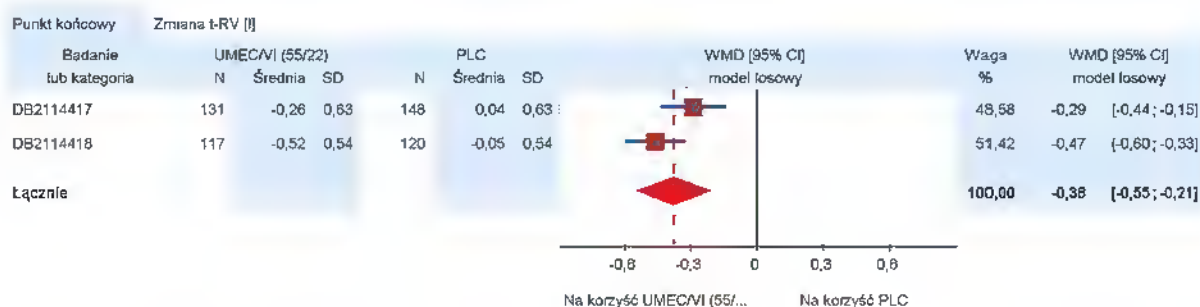
Test heterogenicności: $Q = 1,32$, $df = 1$ ($p = 0,2503$), $I^2 = 24,34\%$

Test istotności: $Z = -6,19$ ($p < 0,0001$)



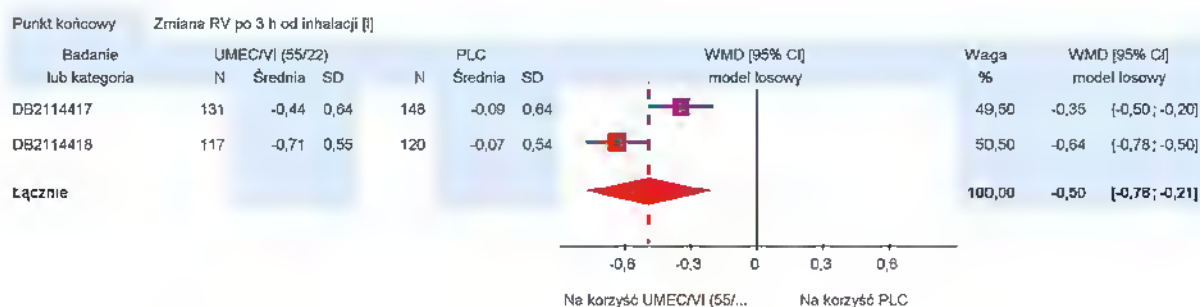
Test heterogenicności: $Q = 5,03$, $df = 1$ ($p = 0,0249$), $I^2 = 80,13\%$

Test istotności: $Z = -3,79$ ($p = 0,0002$)



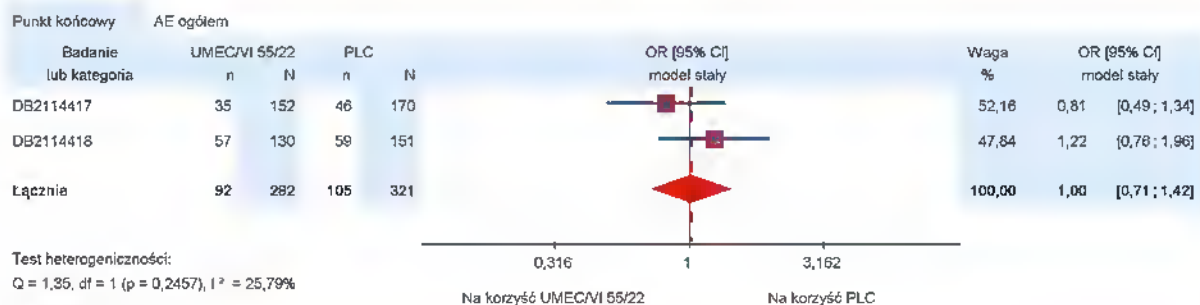
Test heterogenicności: $Q = 2,80$, $df = 1$ ($p = 0,0940$), $I^2 = 64,34\%$

Test istotności: $Z = -4,43$ ($p < 0,0001$)



Test heterogenicności: $Q = 7,85$, $df = 1$ ($p = 0,0051$), $I^2 = 87,26\%$

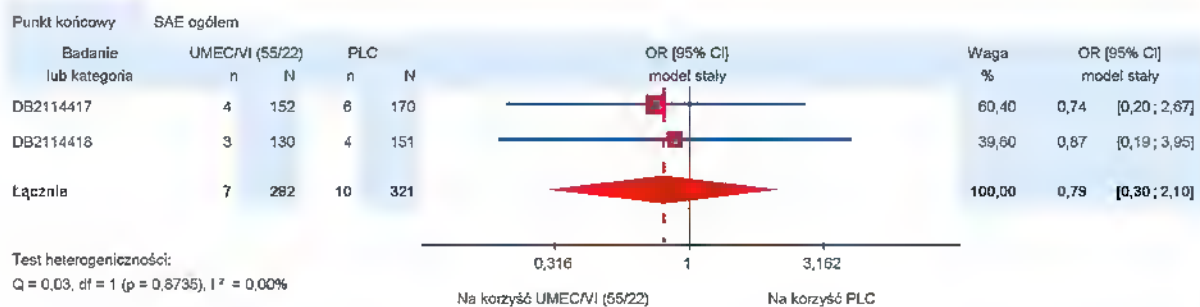
Test istotności: $Z = -3,41$ ($p = 0,0006$)



Test heterogenicności:

$Q = 1,35$, $df = 1$ ($p = 0,2457$), $I^2 = 25,79\%$

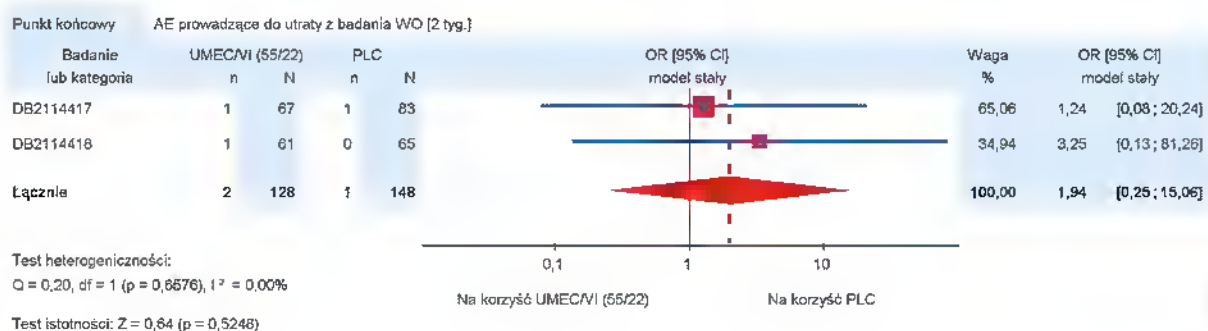
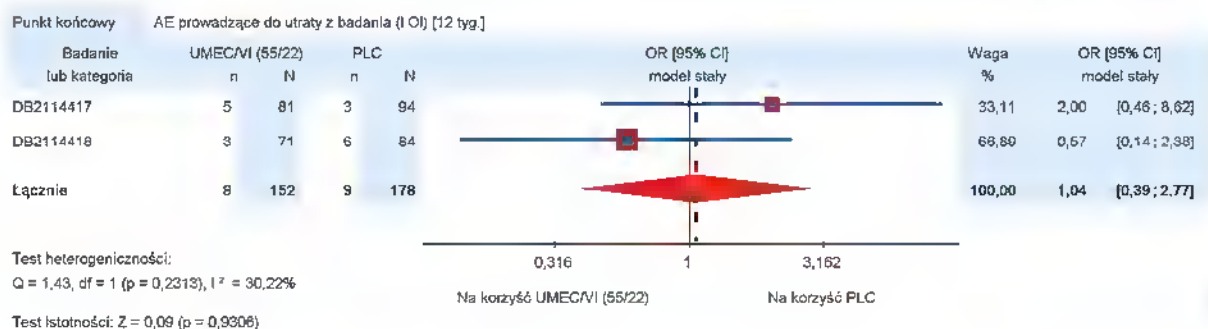
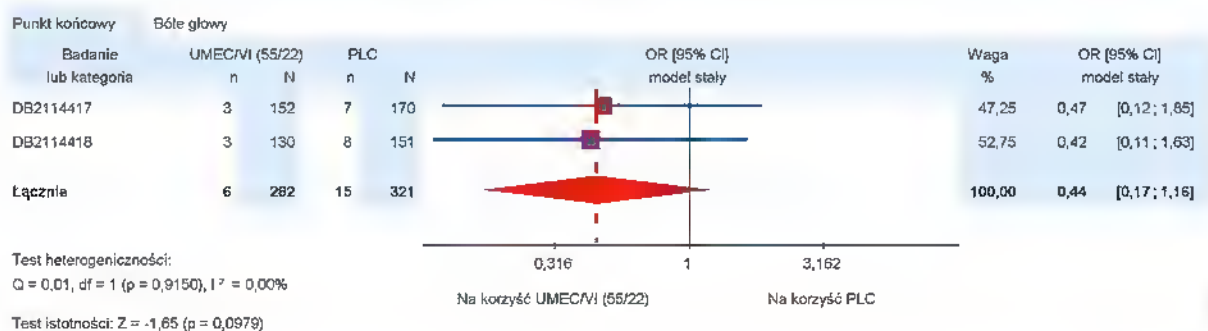
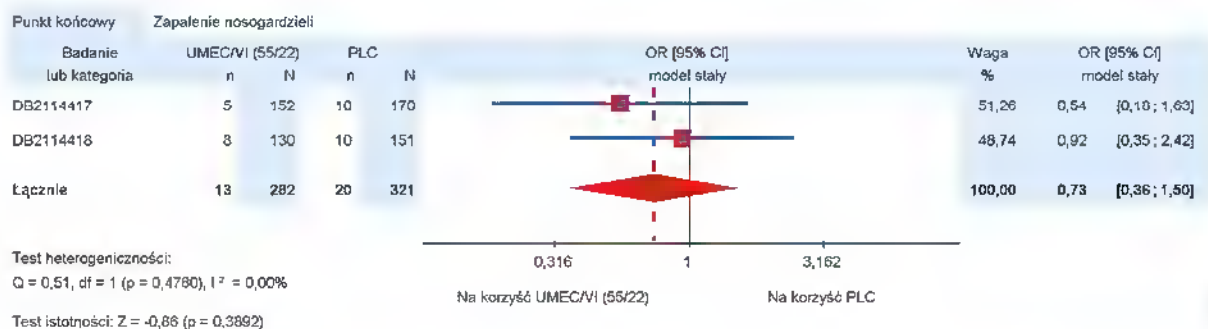
Test istotności: $Z = 0,02$ ($p = 0,9861$)

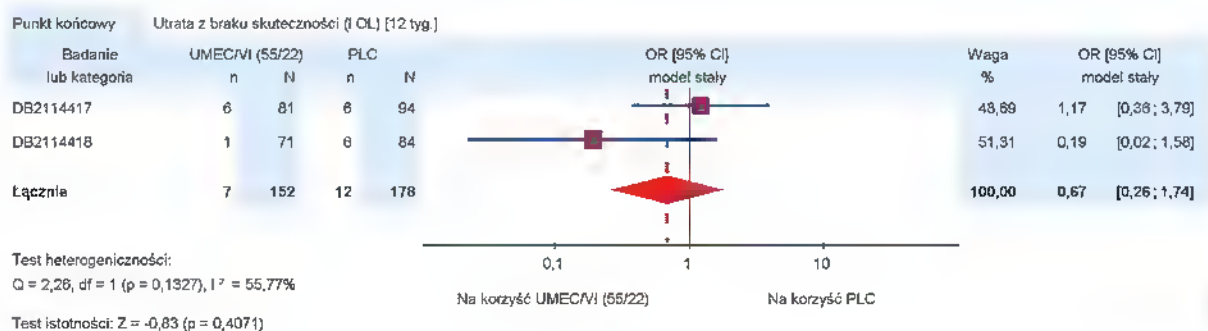
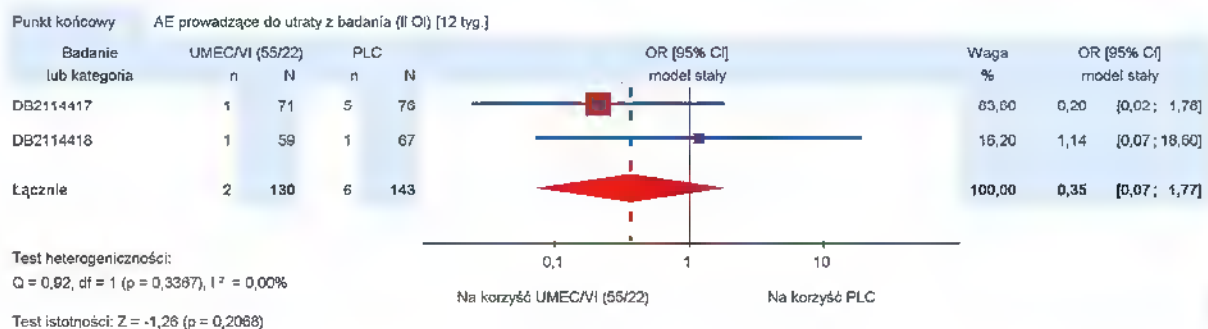


Test heterogenicności:

$Q = 0,03$, $df = 1$ ($p = 0,8735$), $I^2 = 0,00\%$

Test istotności: $Z = -0,47$ ($p = 0,6371$)





8. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW

8.1. Definicje

Tabela 60.
Definicje punktów końcowych z badań klinicznych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność płuc		
t-FEV1 (Minimalny FEV1)	DB2114634 Decramer 2014a Decramer 2014b Donohue 2013 Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Pomiaru najniższej wartości FEV1 dokonano za pomocą urządzenia elektronicznego w dniu: 2, 28, 56, 84, 112, 168 oraz 169. Wartość początkowa to średnia pomiarów FEV1 dokonana 30 oraz 5 min przed podaniem leku w dniu 1. Minimalna wartość FEV1 to średnia wartości FEV1 uzyskana 23 i 24 h po podaniu wcześniejszej porannej dawki leku (tj. t-FEV1 w dniu 169. jest średnią wartości FEV1 otrzymanych 23 i 24 h po porannej dawce leku podanej w dniu 168.). Zmiana względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średnich uzyskanych podczas danej wizyty oraz wartości początkowej.
	DB2116134	Minimalna wartość FEV1 w 85. dniu to średnia wartości FEV1 uzyskana 23 i 24 h po podaniu wcześniejszej porannej dawki leku (tj. t-FEV1 w dniu 85. jest średnią wartości FEV1 otrzymanych 23 i 24 h po porannej dawce leku podanej w dniu 84.).
	SHINE	Spiometrię przeprowadzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Minimalną wartość FEV1 zdefiniowano jako średnią z wartości uzyskanych 23h 15 min i 23h 45 min po podaniu leku.
	ARISE ENLIGHTEN SPARK	Średnia FEV1 23 h 15 min oraz 23 h 45 min po ostatniej dawce.
	INTRUST-1 INTRUST-2	Wartość końcowa FEV1 24 h po ostatniej dawce.
	Aaron 2007	Pomiar zgodnie z <i>American Thoracic Society</i> ; pomiar przed inhalacją bronchodilatatora.
WM FEV1 (0–6 h)	Decramer 2014a Decramer 2014b Donohue 2013 Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. WM FEV1 uzyskano poprzez obliczenie powierzchni pod krzywą FEV1/czas (AUC) z wykorzystaniem metody trapezoidalnej, a następnie podzielenie tej wartości przez przedział czasu, w trakcie którego obliczano powierzchnię pod krzywą (AUC). Średnia ważona (WM) była obliczana w dniu 1., 84. oraz 168. Do jej wyznaczenia wykorzystano wartości FEV1 zmierzone w okresie 0–6 h po podaniu leku w określonym dniu. Określano wartości przed podaniem leku (w dniu 1.: 30 i 5 min przed podaniem leku, w pozostałe dni: 23 i 24 h po podaniu poprzedniej porannej dawki leku) oraz po podaniu leku: 15 i 30 minut, 1, 3 i 6 h. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 168 dniach oraz średniej wartości początkowej.
	DB2114634	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. WM FEV1 uzyskano poprzez obliczenie powierzchni pod krzywą FEV1/czas (AUC)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		z wykorzystaniem metody trapezoidalnej, a następnie podzielenie tej wartości przez przedział czasu, w trakcie którego obliczano powierzchnię pod krzywą (AUC). Średnia ważona (WM) była obliczana w dniu 1. Określano wartości FEV1 przed podaniem leku (średnia z dwóch pomiarów: 30 i 5 min przed podaniem leku) oraz po podaniu leku: 15 i 30 minut, 1, 3 i 6 h. Zmiana wartości FEV1 względem wartości początkowych została oszacowana jako różnica średniej po 6 h oraz średniej wartości początkowej (średniej z dwóch pomiarów: 30 i 5 min przed podaniem leku).
s-FEV1 (0-24 h)	DB2116134	Do pomiaru czynności płuc wykorzystywano parametr FEV1, zdefiniowany jako objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Średnia ważona FEV1 została oszacowana na podstawie wartości uzyskanych przed podaniem leku oraz wartości uzyskanych po podaniu leku w czasie 5 i 15 minut oraz 1, 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 23 i 24 h.
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Seryjne pomiary FEV1 wykonywane były na początku badania oraz po 12 i 24 tyg. okresu leczenia. Średnia ważona była wyliczona na podstawie seryjnych 24-godzinnych pomiarów FEV1, które obejmowały wartości uzyskane przed podaniem leku (30 oraz 5 min przed podaniem leku w dniu 1. oraz 23 i 24 h po podaniu wcześniejszej porannej dawki leku po 12 i 24 tyg.) oraz pomiary po podaniu leku w następujących punktach czasowych: 5, 30 min. oraz 1, 3 i 6 h.
	Donohue 2013	Seryjne pomiary FEV1 0–24 h wykonywane były w celu scharakteryzowania zmian w czynności płuc w danym przedziale czasowym.
FEV1 (AUC 0–4 h)	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, i 4 h po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
FEV1 (AUC 0–12 h)	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12 h po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
FEV1 (AUC 0–24 h)	SHINE	FEV1 mierzono zgodnie z międzynarodowymi standardami. Pomiary wykonywano 5, 15 i 30 min oraz 1, 2, 4, 8, 12, 23 h 15 min i 23 h 45 min po podaniu leku. Wartość standaryzowana pola pod krzywą (AUC) dla FEV1 została wyliczona jako suma trapezoidów podzielona przez czas.
p-FEV1 (maksymalny FEV1)	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115) Decramer 2014a Decramer 2014b	Wartość maksymalnego FEV1 uzyskano z seryjnego FEV1 mierzonego w czasie 0–6 h.
	Vogelmeier 2008	Pomiaru FEV1 dokonywano 5 min, 2, 3 h po podaniu pierwszej dawki leku oraz po 12, 24 tygodniach leczenia.
t-FVC	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	t-FVC mierzono w dniach 2, 28, 56, 84, 112, 140, 168 i 169.
	Donohue 2013	t-FVC mierzono w trakcie standardowej spirometrii, raportowano jako LSM.
	Decramer 2014a Decramer 2014b	t-FVC mierzono w 169. dniu.
PEF	Decramer 2014a Decramer 2014b	Wartości maksymalnej siły wydechu (PEF) były mierzone codziennie rano.
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Wynik oszacowano na podstawie pomiarów odnotowanych w dzienniczku pacjenta.
Użycie terapii ratunkowej –	Decramer 2014a	Odsetek dni bez użycia terapii ratunkowej oraz średnia liczba inhalacji na dobę.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
inhalacje/dobę	Decramer 2014b	
Efekt bronchodilatacyjny	Decramer 2014a Decramer 2014b Donohue 2013	Liczba (%) uczestników, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV1 (objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie nateżonego wydechu), względem wartości wyjściowej o $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w dowolnym punkcie czasowym w przeciągu 0–6 h po podaniu leku w dniu 1.
	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Liczba (%) uczestników, którzy osiągnęli wzrost wartości FEV1 (objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie nateżonego wydechu), względem wartości wyjściowej o ≥ 200 ml w dniu 169.
	SHINE	Wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml / ≥ 200 ml względem wartości początkowych.
Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Czas do wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego w dniu 1. zdefiniowano jako wzrost wartości FEV1 względem wartości początkowych o ≥ 100 ml przeciągu 0–6 h po podaniu leku.
Czas trwania zaostrzenia	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Średni czas trwania zaostrzenia.
Odsetek 24 h okresów bez terapii ratunkowej	Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Wynik oszacowano na podstawie zapisów w dzienniczku pacjenta.
Czas do pierwszego zaostrzenia w trakcie leczenia	Decramer 2014a Decramer 2014b Donohue 2013 Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Liczba dni od czasu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zaostrzenia.
Bezpieczeństwo		
Zaostrzenia POChP	Decramer 2014a Decramer 2014b Donohue 2013 Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)	Zaostrzenie POChP definiowano jako ostre pogorszenie objawów POChP wymagające zastosowania interwencji terapeutycznej innej niż lek stosowany w ramach badania czy terapii ratunkowej salbutamolem. W ramach dodatkowej interwencji stosowano antybiotyki, SCS i/lub leczenie ratunkowe lub hospitalizację.

8.2. Skale pomiarowe

Tabela 61.
Skale wykorzystywane w ocenie punktów końcowych u pacjentów z POChP

Skala	Opis skali	MID ^a	Poprawę oznacza wynik
Kontrola objawów choroby			
SOBDA (Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire)	Skala oceny duszności podczas wykonywania codziennych czynności. Składa się z 13 codziennych czynności ocenianych w zakresie od 1 do 4 (1 – brak duszności, 4 – poważna duszność) w zależności od wpływu duszności na trudność ich wykonania. Wynik całkowity mieści się w zakresie 1–4.	≥0,1 pkt.	malejący
CAT (Chronic obstructive pulmonary disease assessment test)	Skala składa się z 8 pytań. Wynik końcowy oznacza wartość współczynnika wpływu POChP na codzienne życie pacjenta i mieści się w zakresie 0–40, gdzie: >30 – bardzo wysoki współczynnik; >20 wysoki współczynnik; 10–20 – średnio wysoki współczynnik; <10 niewielki współczynnik; 5 – górna granica normy u zdrowych i niepalących pacjentów.	bd	malejący
TDI (Transition Dyspnea Index)	Przejściowy indeks duszności do oceny zmian nasilenia duszności w czasie. Składa się z 3 domen ocenianych w zakresie -3 do 3: upośledzenie czynnościowe, trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego, trudności związane z wysiłkiem. Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 – niskie nasilenie duszności).	≥1 pkt	rosnący
Jakość życia			
EQ-5D (EuroQuol-5D)	Skala oceny jakości życia. Oceniane kategorie: poruszanie, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/przygnębienie. Każda kategoria oceniana jest w skali 1–3 (1 – brak problemu; 2 – umiarkowany problem; 3 – duży problem).	bd	malejący
SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)	Skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Składa się z 50 pytań. Skala 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia). Oceniane domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie.	≥4 pkt	malejący

a) istotna klinicznie różnica.

9. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH UWZGLĘDNIONYCH W POSZERZONEJ ANALIZIE PRZEŻYCIA

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych uwzględnionych w poszerzonej analizie przeżycia				
Lp.	Kryterium wg Cook i wsp.	Kliber 2010	Celli 2010	Worth 2011
1.	Sprecyzowane pytanie kliniczne	TAK	TAK	TAK
2.	Podanie źródeł wyszukiwania badań klinicznych i słów kluczowych (w strategii wyszukiwania)	TAK	NIE	NIE
3.	Selekcja badań do przeglądu w oparciu o sprecyzowane kryteria włączenia i wykluczenia	TAK	TAK	TAK
4.	Krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do przeglądu	TAK	NIE	NIE
5.	Ilościowa synteza wyników badań klinicznych (metaanaliza)	TAK	TAK ^a	TAK ^a
6.	Wnioskowanie oparte na dowodach naukowych	TAK	TAK	TAK
7.	Suma	6/6	4/6	4/6

a) Analiza zbiorcza danych surowych z poszczególnych badań uwzględnionych w opracowaniu.

10. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 62.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Banerji 2014 [10]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
2.	Bateman 2001 [11]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs SAL)
3.	Bateman 2013 [12]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
4.	Bateman 2013 [13]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
5.	Bateman 2013 [14]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
6.	Bateman 2014 [15]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
7.	Beeh 2009 [16]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs. SAL)
8.	Beeh 2012 [17]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do BRIGHT
9.	Beeh 2014 [18] (BRIGHT)	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3x3 tyg.)
10.	Boehringer Ingelheim 205.234 [19]	Komparator	Niezgodny okres interwencji (2x4 tyg.)
11.	Brusasco 2003 [20]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs SAL)
12.	Cazzola 2004 [21]	Metodyka	Pojedyncza dawka
13.	Cazzola 2006 [22]	Komparator	Brak ocenianych komparatorów
14.	Celli 2013 [23]	Interwencja	Niezgodna dawka (125/25 µg)
15.	Celli 2014 [24]	Interwencja	Niezgodna dawka (125/25 µg)
16.	Celli 2014 [25]	Interwencja	Niezgodna dawka (125/25 µg)
17.	Chou 2014 [26]	Metodyka	Publikacja pogładowa
18.	Chung 2014 [27]	Metodyka	Przegląd systematyczny
19.	Cope 2013 [28]	Metodyka	Przegląd systematyczny
20.	D'Urzo 2013 [29]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do BLAZE
21.	D'Urzo 2014 [30]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do BLAZE
22.	D'Urzo 2014 [31]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do BLAZE
23.	Dahl 2013 [32]	Metodyka	Porównanie schematów dawkowania
24.	Dal Negro 2012 [33]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs. FORM)
25.	Di Marco 2005 [34]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (1 dzień)
26.	Di Marco 2006 [35]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (1 dzień)
27.	Donohue 2014 [36]	Interwencja	Niezgodna dawka (125/25 µg)
28.	Fabbri 2009 [37]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
29.	Feldman [38]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4 tyg.)

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
30.	Feldman 2012 [39]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4 tyg.)
31.	Fujimoto 2007 [40]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs. SAL)
32.	GlaxoSmithKline ACH100539 [41]	Metodyka	Pojedyncza dawka
33.	Goyal 2014 [42]	Metodyka	Analiza efektów terapeutycznych w zależności od charakteru wyjściowej populacji
34.	Hanania 2008 [43]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
35.	Hanania 2009 [44]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
36.	Hoshino 2014 [45]	Populacja	Populacja <50 pacjentów
37.	ILLUMINATE [46]	Komparator	Niezgodny komparator (INDA/GLY vs FP/SAL)
38.	Jayaram 2013 [47]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2x6 tyg.)
39.	Kew 2014 [48]	Metodyka	Przegląd systematyczny
40.	Kurstjens 2013 [49]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
41.	Kwaijtaal 2014 [50]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
42.	Magnussen 2010 [51]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2x8 tyg.)
43.	Magnussen 2012 [52]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2x8 tyg.)
44.	Mahler 2013 [53]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do BLAZE
45.	Mahler 2013 [54] (BLAZE)	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
46.	Mahler 2014 [55] (BLAZE)	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3x6 tyg.)
47.	Mayer 2008 [56]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
48.	Mezzi 2013 [57]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
49.	Mezzi 2014 [58]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
50.	New 2009 [59]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
51.	Nicolini 2012 [60]	Metodyka	Pojedyncza dawka
52.	Pukhta 2010 [61]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
53.	Rabe 2005 [62]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
54.	Rabe 2008 [63]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
55.	Reisner 2012 [64]	Interwencja	Niezgodna interwencja (GLY/FORM)
56.	Richter 2006 [65]	Komparator	Niezgodny komparator (TIO vs FORM)
57.	Rodrigo 2014 [66]	Metodyka	Przegląd systematyczny
58.	Rodrigo 2014 [67]	Metodyka	Przegląd systematyczny
59.	Salvi 2014 [68]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 dni)
60.	Tashkin 2007 [69]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do Tashkin 2008
61.	Tashkin 2008 [70]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
62.	Tashkin 2008 [71]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
63.	Tashkin 2009 [72]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
64.	Terzano 2008 [73]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4x30 dni)
65.	Ulrik 2014 [74]	Metodyka	Przegląd systematyczny
66.	Van de Male 2010 [75]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
67.	van Noord 2003 [76]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (2 tyg.)
68.	van Noord 2003 [77]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
69.	van Noord 2005 [78]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3x6 tyg.)
70.	van Noord 2005 [79]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
71.	van Noord 2005 [80]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.)
72.	van Noord 2006 [81]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3x2 tyg.)
73.	van Noord 2009 [82]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4x1 tyg.)
74.	van Noord 2010 [83]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania (4x1 tyg.) oraz niezgodne dawki komparatorów
75.	van Noord 2010 [84]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (4x6 tyg.)
76.	Vogelmeier 2012 [85]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
77.	Vogelmeier 2012 [86]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
78.	Vogelmeier 2013 [87]	Komparator	Publikacja dodatkowa do ILLUMINATE
79.	Wang 2011 [88]	Metodyka	Przegląd systematyczny
80.	Wedzicha 2014 [89]	Metodyka	Analiza bezpieczeństwa INDA/GLY i monokomponentów
81.	Welsh 2013 [90]	Metodyka	Przegląd systematyczny

Tabela 63.
Publikacje odrzucone ze względu na brak pełnych tekstów

Lp.	Autor i rok	Ref.
82.	Jones 2010	[91]
83.	Roisman 2007	[92]
84.	A randomized, double blind, placebo controlled...	[93]
85.	Evdokimov 2014	[94]
86.	Wedzicha 2014	[95]
87.	Kwajjtaal 2014	[96]
88.	Wedzicha 2013	[97]

11. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 64.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01899742 / <i>A randomized, double blind, double dummy, parallel group study comparing UMEC/VI (a fixed combination of umeclidinium and vilanterol) with tiotropium in COPD subjects who continue to have symptoms on tiotropium</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥50–≤70% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥1pkt. w skali mMRC	490	UMEC/VI (55/22 µg) vs TIO (10 µg)	12 tyg.	IX 2014 / V 2015 / GlaxoSmithKline
NCT02152605 / <i>A 12 week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of umeclidinium/vilanterol 62.5/25mcg in subjects with COPD</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≤70% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	496	UMEC/VI (55/22 µg) vs PLC	12 tyg.	IX 2014 / III 2015 / GlaxoSmithKline
NCT00662740 / <i>1-yr study comparing TioSal combo regimens versus single agent therapies (Spiriva HandiHaler and Salmeterol PE capsule)</i>	Typ: RCT Etap: Przerwane	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; <70% w.n. FEV1 po podaniu BD	220	TIO/SAL (bd) vs SAL (bd) vs PLC vs TIO (bd)	48 tyg.	IV 2008 / XI 2008 / Boehringer Ingelheim
NCT01709903 / <i>A 26-week treatment randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QVA149 (indacaterol / glycopyrronium bromide) compared to fluticasone/salmeterol in patients with moderate to severe COPD</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥50–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. W skali mMRC	747	INDA/GLY (85/43 µg) vs FP/SAL (1000/100 µg)	26 tyg.	XI 2012 / II 2014 / Novartis Pharmaceuticals
NCT00668772 / <i>1-yr study comparing TioSal combo regimens versus single agent therapies (Spiriva HandiHaler and Salmeterol PE capsule)</i>	Typ: RCT Etap: Przerwane	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; <80% w.n. FEV1 po podaniu BD	207	TIO/SAL (bd) vs SAL (bd) vs PLC vs TIO (bd)	48 tyg.	IV 2008 / X 2008 / Boehringer Ingelheim
NCT01860066 / <i>A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: Wycofane	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; ≥30– <80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	0	INDA/GLY (bd) vs FP/SAL (bd)	12 tyg.	XII 2013 / IX 2014 / Novartis Pharmaceuticals

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01834885 / <i>A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: Wycofane	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; ≥30–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	0	INDA/GLY (bd) vs FP/SAL (bd)	12 tyg.	XII 2013 / IX 2014 / Novartis Pharmaceuticals
NCT01782326 / <i>A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) with salmeterol/fluticasone on the rate of exacerbations in subjects with moderate to very severe COPD.</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥25–<60% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC; z ≥1 zaostrzeniem wymagającym użycia SCS i/lub antybiotyków rok przed przystąpieniem do badania	3332	INDA/GLY (bd) vs FP/SAL (bd)	52 tyg.	VII 2013 / IX 2015 / Novartis Pharmaceuticals
NCT01712516 / <i>A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of indacaterol maleate / glycopyrronium bromide in COPD patients with moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥30–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	1001	INDA/GLY (bd) vs INDA (bd) vs GLY (bd) vs PLC	12 tyg.	XII 2012 / II 2014 / Novartis Pharmaceuticals
NCT01727141 / <i>A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of indacaterol maleate / glycopyrronium bromide in COPD patients with moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥30–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	1042	INDA/GLY (bd) vs INDA (bd) vs GLY (bd) vs PLC	12 tyg.	XI 2012 / II 2014 / Novartis Pharmaceuticals
NCT01610037 / <i>A placebo and active controlled study to assess the long-term safety of once daily QVA149 for 52 weeks in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥30–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	1224	INDA/GLY (85/43 µg) vs TIO (10 µg) vs PLC	52 tyg.	X 2012 / I 2015 / Novartis Pharmaceuticals
NCT01604278 / <i>A 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of the co-administration of NVA237 + indacaterol once daily vs. indacaterol once daily in patients with moderate to severe COPD</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥30–<80% w.n. FEV1 po podaniu BD	445	INDA/GLY(150/50 µg) vs INDA (150 µg)	12 tyg.	V 2012 / I 2013 / Novartis Pharmaceuticals

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Okres interwencji	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01682863 / <i>A multi-centre randomized double blind 52-week study to assess the safety of QVA149 compared to QAB in patients with COPD who have moderate to severe airflow limitation</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; 30–80% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	614	INDA/GLY (bd) vs INDA (bd)	52 tyg.	X 2012 / VI 2014 / Novartis Pharmaceuticals
2013-001827-38 / <i>Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic subjects with moderate to very severe COPD</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≤70% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC; QTc <450 ms lub QTc <480 ms u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa	960	UMEC/VI (55/25 µg) vs TIO (10 µg) vs INDA (150 µg)	12 tyg.	VIII 2014 / bd / GlaxoSmithKline
2012-005007-41 / <i>A randomized, double blind, double dummy, parallel group study comparing UMEC/VI (a fixed combination of umeclidinium and vilanterol) with tiotropium in COPD subjects who continue to have symptoms on tiotropium</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥50–≤70% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	666	UMEC/VI (55/22 µg) vs TIO (10 µg)	12 tyg.	VI 2013 / bd / GlaxoSmithKline
2012-000524-18 / <i>A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; ≥30–70% w.n. FEV1 po podaniu BD; ≥2pkt. w skali mMRC	710	UMEC/VI (55/25 µg) vs FP/SAL (1000/100 µg)	12 tyg.	III 2013 / X 2013 / GlaxoSmithKline
2007-005134-36 / 2007-005107-17 / <i>A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD</i>	Typ: RCT Etap: Przerwane	Dorośli (≥40 r.ż.) z POChP; FEV1/FVC <70%; <80% w.n. FEV1 po podaniu BD	1800	TIO/SAL (7,5 µg/25 µg) vs TIO (10 µg) vs SAL (25 µg)	24 tyg.	I 2008 / bd / Boehringer Ingelheim

12. ALGORYTMY ZASTOSOWANE W MTC

12.1. Algorytmy zastosowane dla punktów końcowych dychotomicznych

12.1.1. Model stały

```

model{
for(i in 1:N) { logit(p[i])<-mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]] # model
                r[i]~dbin(p[i],n[i]) # binomial likelihood
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0,.0001)} # vague priors for 24 trial baselines
d[1]<-0
for(k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001)} # vague priors for basic parameters
  for(i in 1:N)
  {
    mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i],1)
    muh[i]<-equals(t[i],1)
  }
  Nmu<-sum(muh[])
  mumean<-sum(mu1[])/Nmu
  for(k in 1:NT)
  {
    logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
  }
# pairwise ORs
for(c in 1:(NT-1))
  { for(k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
      rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
      lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])
    }
  }
}

```

12.1.2. Model losowy

```

model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
  logit(p[i])<-mu[s[i]]+ delta[i] * (1-equals(t[i],b[i])) # model
  r[i]~dbin(p[i],n[i]) # binomial likelihood
  delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i]) # trial-specific LOR distributions
  tau[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3) /3) # precisions of LOR distributions
  md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i] # means of LOR distributions
}
for(i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2} # adjustment for 3-arm trials
for(j in 1:NS){ mu[j]~dnorm(0,.0001)} # vague priors for 24 trial baselines

d[1]<-0
for(k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001)} # vague priors for basic parameters

sd~dunif(0,10) # vague prior for random effects standard deviation
tau<-1/pow(sd,2)
for(i in 1:N)

```

```

      {
        mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i],1)
        muh[i]<-equals(t[i],1)
      }
    Nmu<-sum(muh[])
    mumean<-sum(mu1[])/Nmu
    for(k in 1:NT)
      {
        logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
      }
# Pairwise ORs
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
      rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
      lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])
    }
  }
}

```

12.2. Algorytmy zastosowane dla punktów koŕcowych ciągłych

12.2.1. Model stały

```

model{
  for(i in 1:N) {
    theta[i] <- mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]]      # model
    tau[i] <- 1/(se[i]*se[i])
    y[i]~dnorm(theta[i],tau[i]) } # normal likelihood

# vague priors for NS trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0,.0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001) }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of y are good for patients
for (k in 1:NT) {
  rk[k] <- NT+1-rank(d[],k)
  best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences
for (c in 1:(NT-1)) {
  for (k in (c+1):NT) {
    mean_dif[k,c] <- (d[k] - d[c]) }}
}

```

12.2.2. Model losowy

```

model{
  sw[1] <- 0
  for(i in 1:N) {
    # model

```

```

theta[i] <- mu[s[i]] + delta[i]*(1-equals(t[i],b[i]))
var_inv[i] <- 1/(se[i]*se[i])
# normal likelihood
y[i]~dnorm(theta[i],var_inv[i])
# distribution of delta
delta[i]~dnorm(md[i],taud[i])
taud[i] <- tau * (1+equals(m[i],3)/3)
# mean of delta
md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]
}
# adjustment for 3-arm trials
for(i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2 }
# vague priors for NT trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0, 0.0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0, 0.0001) }

# vague prior for RE standard deviation
sd~dunif(0,2)
tau<-1/pow(sd,2)

# compute T, which is an increasing (to check!) function of d

for (i in 1:N) {mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i],1) }
for (k in 1:NT) {logit(T[k])<- sum(mu1[])/19 + d[k] }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of a continuous variable are good

for (k in 1:NT) { rk[k]<- NT+1 - rank(T[,k])
  best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences

for (c in 1:(NT-1)) {
for (k in (c+1):NT) {
  mean_dif[k,c] <- (d[k] - d[c]) }}

}

```

13. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

13.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 65.
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepiione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

13.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 66.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

NAZWA BADANIA
CEL BADANIA
Kryteria włączenia
Kryteria wyłączenia

NAZWA BADANIA	
POPULACJA	
INTERWENCJA 1	INTERWENCJA 2
Liczebność grup	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	
Odsetek mężczyzn	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	
FEV1 [l] średnia (SD)	
FEV1 [% w.n.] średnia (SD)	
SCHEMAT BADANIA	
Dawka dobowo dostarczana (uwalniana) [µg]	
Schemat dawkowania [µg]	
Typ inhalatora	
Użycie spejsera	
Kointerwencje (astma)	Leczenie ratunkowe: Leczenie dodatkowe:
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	
Zaprojektowane celem wykazania	
I° punkt końcowy	
Randomizacja (2 pkt)	
Ukrycie kodu randomizacji	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	
Analiza wyników	
Utrata z badania (1 pkt)	
Ocena w skali Jadad	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	

Tabela 67.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 68.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

14. BIBLIOGRAFIA

1. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2013 r. Stan w dniu 31 XII. Główny Urząd Statystyczny <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2013-r-stan-w-dniu-31-xii,6,12.html> (7.10.2014).
2. Wytyczne GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (12.8.2013).
3. Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). 2012. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2012; 80(3):220–254.
4. Raport GlaxoSmithKline DB2114417 An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114417?study_ids=2114417#ps.
5. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2114417 An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444> (22.9.2014).
6. Maltais F, Singh S, Donald AC, i in. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2014; 8(6):169–181.
7. Raport GlaxoSmithKline DB2114418 An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114418?study_ids=2114418#ps.
8. Raport ClinicalTrials.gov do badania DB2114418 An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660> (22.9.2014).
9. Maltais F, Singh S, Donald A, i in. Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain*. 2013; 42:145s.
10. Banerji D, Fedele M, Chen H. Once-daily dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: Results from the ignite program. *Chest*. 2014; 145(3_MeetingAbstracts):403A.
11. Bateman ED, Hodder R, Miravittles M, i in. A comparative trial of tiotropium, salmeterol and placebo: health-related quality of life. *European respiratory journal*. 2001; 18:26s.
12. Bateman ED, Kornmann O, Ambery C, i in. Pharmacodynamics of GSK961081, a bi-functional molecule, in patients with COPD. *Pulm.Pharmacol Ther.*. 2013; 26(1522-9629 (Electronic)):581–587.
13. Bateman ED, Vogelmeier C, Pallante J, i in. Once-daily QVA149 demonstrates superior lung function compared to twice-daily salmeterol/fluticasone in all subgroups of COPD patients: The ILLUMINATE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A4273.
14. Bateman ED, Vogelmeier C, Pallante J, i in. Once-daily QVA149 improves breathlessness and reduces rescue medication use compared to twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the ILLUMINATE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A2433.
15. Bateman E, Vogelmeier C, Chen H, i in. Comparison of COPD exacerbations with once-daily QVA149 versus twice-daily salmeterol/fluticasone combination: The illuminate study. *Chest*. 2014; 145:
16. Beeh KM, Hederer B, Glaab T, i in. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis*. 2009; 4(1):119–125.
17. Beeh KM, Korn S, Beier J, i in. QVA149 once daily improves exercise tolerance and lung function in patients with moderate to severe COPD: the BRIGHT study [Abstract]. *Thorax*. 2012; 67:A147.
18. Beeh KM, Korn S, Beier J, i in. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respiratory medicine*. 2014; 108(4):584–592.
19. 205.234. A comparison of the effects of tiotropium (18 mcg) inhalation capsule q.d. and salmeterol (50 mcg) inhalation aerosol b.i.d. on arterial blood gases in a double-blind, double-dummy, 4-week crossover study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Boehringer Ingelheim Clinical Trial Register*. 2005;
20. Brusasco V, Menjoge SS, Kesten S. Flow and volume responders following treatment with tiotropium and salmeterol in patients with COPD [abstract]. *American Thoracic Society 99th.International Conference*. 2003;B024.

21. Cazzola M, Centanni S, Santus P, i in. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir. Med.* 2004; 98(0954-6111 (Print)):1214–1221.
22. Cazzola M, Gabriella MM. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir. Med.* 2007; 101(0954-6111 (Print)):957–962.
23. Celli BR, Crater G, Kilbride S, i in. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013; 187:A2435.
24. Celli B, Crater G, Kilbride S, i in. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014; (1931-3543 (Electronic)):
25. Celli B, Crater G, Kilbride S, i in. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg therapy in COPD. *Chest.* 2014; 145:981–991.
26. Chou A, D'Urzo AD. New therapy for managing moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Family Physician.* 2014; 60(4):352–354.
27. Chung VC, Ma PH, Hui DS, i in. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(1932-6203 (Electronic)):e70784.
28. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, i in. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respiratory research.* 2013; 14(1):
29. D'Urzo A, Mahler DA, Decramer M, i in. Superior lung function with once-daily QVA149 translates into improvements in patient-reported breathlessness compared with placebo and tiotropium in COPD patients: the BLAZE study [Abstract]. *Thorax.* 2013; Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2013 Westminster United Kingdom. Conference Start: 20131204 Conference End: 20131206. Conference Publication:A184.
30. D'Urzo A, Mahler D, Worth H, i in. Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: The blaze study. *Chest.* 2014; 145:
31. D'Urzo A, Mahler D, Worth H, i in. Patients with severe COPD show significant improvements in dyspnea and lung function with once-daily QVA149: The blaze study. *Chest.* 2014; 145:
32. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, i in. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 2013; 8(1178-2005 (Electronic)):501–508.
33. Dal Negro RW, Turati C, Micheletto C, i in. Effects of tiotropium and formoterol on quiet breathing pattern assessed by optoelectronic plethysmography in COPD patients: a pilot study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6(1753-4666 (Electronic)):97–105.
34. Marco F, Verga M, Santus P, i in. Formoterol (ModuliteR), tiotropium and their combination in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: preliminary data [Abstract]. *European respiratory journal.* 2005; 26:Abstract.
35. Di Marco MF, Verga M, Santus P, i in. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir. Med.* 2006; 100(0954-6111 (Print)):1925–1932.
36. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, i in. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Research.* 2014; 15:78.
37. Fabbri LM, Maele B, Lemmens B, i in. Cardiovascular safety of qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, compared with indacaterol and placebo in patients with COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.12.16..* 2009;2027.
38. Feldman G, Walker RR, Brooks J, i in. Safety And Tolerability Of The GSK573719/Vilanterol Combination In Patients With COPD [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012; 185:A2938.
39. Feldman G, Walker RR, Brooks J, i in. 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: A randomized placebo-controlled trial. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2012; 25(6):465–471.
40. Fujimoto K, Komatsu Y, Kanda S, i in. Comparison of clinical efficacy of tiotropium and salmeterol for pulmonary function, air-trapping, exercise capacity, and HRQO in COPD [Abstract]. *Respirology.* 2007; 12:A164.
41. ACH100539. A double-blind, randomised, placebo-controlled, double-dummy, four-way cross-over study to evaluate the bronchodilatory effect of single doses of tiotropium bromide [18 ug administered via dry-powder inhaler (DPI)] and salmeterol (50 or 100 ug via DPI) in patients with bronchodilator responsive COPD. *GlaxoSmithKline. Clinical Study Register..* 2005;
42. Goyal N, Beerah M, Kalberg C, i in. Population pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol in patients with copd. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2013; 2((Goyal N.) GlaxoSmithKline, King of Prussia, United States;(Kalberg C.; Church A.; Mehta R.) GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, United States;(Kilbride S.) Glaxo Smith Kline, Uxbridge, United Kingdom;(Beerah M.) Glaxo Smith Kline, Stevenage, United Kingdom):28.

43. Hanania N, Boota A, Fogarty C, i in. Nebulized formoterol improves airway function in COPD subjects receiving maintenance tiotropium [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., Berlin, Germany, October 4 8..* 2008;3621.
44. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, i in. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs.* 2009; 69(0012-6667 (Print)):1205–1216.
45. Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology.* 2014; 19(1440-1843 (Electronic)):403–410.
46. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, i in. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(2213-2619 (Electronic)):51–60.
47. Jayaram L, Wong C, McAuley S, i in. Combined therapy with tiotropium and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: effect on the 6-minute walk test. *COPD.* 2013; 10(1541-2563 (Electronic)):466–472.
48. 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; 3(1469-493X (Electronic)):CD010844.
49. Kurstjens NP, Frenzel C, Bateman E, i in. Qva149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: the Illuminate study [Abstract]. *Respirology.* 2013; 18:58.
50. Kwaijtaal M, Mezzi K, McBryna D, i in. Once-daily QVA 149 demonstrates superior outcomes in COPD patients previously treated with fixed-dose long-acting β 2-agonist/inhaled corticosteroid (LABA/ICS): the ILLUMINATE study [Abstract]. *Respirology.* 2014; 19:116.
51. Magnussen H, Maltais F, Schmidt H, i in. Comparison Of Tiotropium+Salmeterol Vs. Fluticasone+Salmeterol On Lung Volumes, Exercise Tolerance And Locus Of Symptom Limitation [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010; 181:A4472.
52. Magnussen H, Paggiaro P, Schmidt H, i in. Effect of combination treatment on lung volumes and exercise endurance time in COPD. *Respir. Med.* 2012; 106(1532-3064 (Electronic)):1413–1420.
53. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, i in. Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: The BLAZE study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 2013; 42:750s.
54. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, i in. Patients with severe COPD show significant improvements in dyspnea and lung function with once-daily QVA149: The BLAZE study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 2013; 42:692s.
55. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, i in. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir. J.* 2014; 43(1399-3003 (Electronic)):1599–1609.
56. Meyer T, Brand P, Reitmeir P, i in. Effect of formoterol, salbutamol and tiotropium bromide on the efficacy of lung clearance in patients with COPD [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference, May.16.21, 2008., Toronto..* 2008;A646.
57. Mezzi K, McBryna D, Pallante J, i in. Once-daily QVA149 demonstrates superior outcomes in COPD patients previously treated with fixed-dose long-acting β 2-agonist/inhaled corticosteroid (LABA/ICS): The ILLUMINATE study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 2013; 42:750s.
58. Mezzi K, Pallante J, Alagappan V, i in. Once-daily QVA149 demonstrates superior outcomes in COPD patients previously treated with fixed-dose long-acting beta₂-agonist/inhaled corticosteroid (LABA/ICS): The illuminate study. *Chest.* 2014; 145 (3 MEETING ABSTRACT):
59. New J, Hanania N, Matovinovic E, i in. Adding nebulized formoterol to tiotropium treatment provides added benefits in pulmonary function, dyspnea and rescue medication use: a pooled analysis [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference, May.15.20., 2009., San.Diego..* 2009;A4541.
60. Nicolini A. Short term effects of tiotropium on COPD patients treated with long acting bronchodilators. *Tanaffos.* 2012; 11:26–31.
61. Pukhta MA, Ashai ZA, Shah MA, i in. 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.
62. Rabe KF, Timmer W, Sagriotis A, i in. Comparison of a combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD [Abstract]. *European respiratory journal.* 2005; 26:Abstract.
63. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, i in. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest.* 2008; 134(0012-3692 (Print)):255–262.
64. Reisner C, Rennard SI, Fogarty C, i in. Pearl Therapeutics' Combination LAMA/LABA MDI (GFF-MDI, PT003) Provides A Significant Benefit On Home Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) And Reduces The Need For Rescue Albuterol Use Compared To Its Components Administered Alone, Spiriva(R) Handihaler(R), And Foradil(R) Aerolizer(R) In A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study In Patients With COPD [Abstract]. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012; 185:A2259.

65. Richter K, Stengein S, Muekce M, i in. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate COPD [Abstract]. *Thorax*. 2003; 58:iii73.
66. Rodrigo GJ, Plaza V. EFFICACY AND SAFETY OF A FIXED-DOSE COMBINATION OF INDACATEROL AND GLYCOPYRRONIUM (QVA149) FOR THE TREATMENT OF COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest*. 2014; (1931-3543 (Electronic)):
67. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Indacaterol and Glycopyrronium for the Treatment of COPD: A Systematic Review. *Chest*. 2014; 146(2):309–317.
68. Salvi S, Brashier B, Gothi D, i in. Bronchodilator efficacy of tiotropium-formoterol via single pressurized meter dose inhaler (pMDI) versus tiotropium alone in COPD. *Pulm.Pharmacol Ther.*. 2014; 27(1522-9629 (Electronic)):90–95.
69. Tashkin DP, Littner MR, Andrews CP, i in. Safety and efficacy of concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in COPD. *Chest*. 2007; 132:531b–5532.
70. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, i in. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: A placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*. 2008; 102(4):479–487.
71. Tashkin DP, Rinehart M, Denis MK. Addition of nebulized formoterol fumarate to tiotropium treatment relieves dyspnea and symptoms in COPD patients [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference, May.16.21, 2008., Toronto.*. 2008;A647.
72. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, i in. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir.Med*. 2009; 103(1532-3064 (Electronic)):516–524.
73. Terzano C, Petroianni A, Conti V, i in. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir.Med*. 2008; 102(1532-3064 (Electronic)):1701–1707.
74. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis*. 2014; 9(1178-2005 (Electronic)):331–338.
75. Maele B, Fabbri LM, Martin C, i in. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD*. 2010; 7:418–427.
76. Noord JA, Aumann J, Janssens E, i in. Tiotropium maintenance therapy in patients with COPD and the 24-h spirometric benefit of adding once or twice daily formoterol during 2-week treatment periods [abstract]. *American Thoracic Society 99th.International Conference*. 2003;A035.
77. Noord JA, Qumann J, Janssens E, i in. Comparison of once daily tiotropium, twice daily formoterol and the free combination, once daily , in patients with COPD [abstract]. *American Thoracic Society 99th.International Conference*. 2003;B024.
78. Noord JA, Aumann JL, Janssens E, i in. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *The European respiratory journal*. 2005; 26:214–222.
79. Noord JA, Smeets JJ, Otte A, i in. The effect of tiotropium, salmeterol and its combination on dynamic hyperinflation in COPD [Abstract]. *American Thoracic Society 2005.International Conference; May.20.25.; San.Diego., California.*. 2005;B93.
80. Noord JA, Aumann J, Janssens E, i in. A comparison of the 24 hour bronchodilator effect of tiotropium QD [T10] salmeterol BID [SALM] or their combination in COPD [Abstract]. *American Thoracic Society 2005.International Conference; May.20.25.; San.Diego., California.*. 2005;B93.
81. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, i in. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006; 129(0012-3692 (Print)):509–517.
82. Noord JA, Buhl R, LaForce C, i in. Qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with COPD [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., Vienna., Austria., September.12.16.*. 2009;E4347.
83. Noord JA, Buhl R, LaForce C, i in. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010; 65:1086–1091.
84. Noord JA, Aumann JL, Janssens E, i in. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respiratory medicine*. 2010; 104:995–1004.
85. Vogelmeier C, Bateman E, Pallante J, i in. Once-daily QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The ILLUMINATE study [Abstract]. *European respiratory journal*. 2012; 40:8s.
86. Vogelmeier C, Bateman E, Pallante J, i in. Once-daily QVA149 provides superior bronchodilation and improves lung function versus twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: the ILLUMINATE study [Abstract]. *Thorax*. 2012; 67:A149.
87. Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J, i in. QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: the ILLUMINATE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187:A1477.
88. Wang J, Jin D, Zuo P, i in. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2011; 16(1440-1843 (Electronic)):350–358.

89. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, i in. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respiratory Medicine*. 2014;
90. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5(1469-493X (Electronic)):CD007891.
91. Jones CDS. The combined effect of tiotropium and formoterol on the functional status of patients with moderate-to-severe COPD [Dissertation]. *University of Texas at Arlington*.. 2010;144.
92. Roisman G. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone- salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2007; 63(6):390–391.
93. A randomized, double blind, placebo controlled, cross-over study comparing a single day's treatment of formoterol monotherapy (12 ug bid), tiotropium monotherapy (18 ug od) and free combination therapy with formoterol (12 ug bid) and tiotropium (18 ug od), in terms of spirometric efficacy in stable COPD patients. 2005;
94. Evdokimov V, Evdokimova A, Tebloev K, i in. Clinical efficacy and safety of tiotropium and indacaterol administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16((Vladimir Evdokimov V.; Evdokimova A.; Tebloev K.) State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;(Zolotova O.) City Clinical Hospital 52, Moscow, Russian Federation):251.
95. Wedzicha J, Vestbo J, Gallagher N, i in. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The flame study. *Chest*. 2014; 145:
96. Kwaijtaal M, Wedzicha J, Decramer M, i in. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study [Abstract]. *Respirology*. 2014; 19:117.
97. Wedzicha JA, Decramer M, Vestbo J, i in. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain*. 2013; 42:127s.

15. SPIS TABEL

Tabela 1	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed).....	11
Tabela 2	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	13
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	15
Tabela 4.	Wyniki przeszukania w pozostałych bazach informacji medycznych.....	17
Tabela 5.	Dane demograficzne wykorzystane przy szacowaniu populacji z POChP. Ludność Polski według płci i wieku w 2013 roku [1].....	20
Tabela 6.	Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC [2, 3].....	23
Tabela 7.	Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali CAT [2, 3].....	23
Tabela 8.	Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.).....	56
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	56
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do seryjnego t-FEV1 (<i>serial</i> t-FEV1).....	57
Tabela 11.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do efektu bronchodilatacyjnego (dane dychotomiczne).....	57
Tabela 12.	Wyniki analizy klinicznej badania dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	57
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do jakości życia (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.).....	58
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe; OI: 12 tyg.).....	58
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	58
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne; OI: 24 tyg.).....	58
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszego zaostrzenia w trakcie badania.....	59
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie badania.....	59
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej badania Donohue 2013 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem po zakończeniu badania.....	60
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE.....	61
Tabela 21.	SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC.....	62
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.).....	63
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.).....	63
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej nap odstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do pomiarów FEV1 w różnych punktach czasowych (s-FEV1; OI: 12 tyg. i 24 tyg.).....	64
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do pomiarów FVC w różnych punktach czasowych (<i>serial</i> FVC; OI: 12 tyg. i 24 tyg.).....	64
Tabela 26.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia w badaniu Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 występujących u <3% pacjentów (OI: 24 tyg.).....	65
Tabela 27.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych po leczeniu w badaniu Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 występujących u <3% pacjentów (OI: 24 tyg., FU: 7 ± 2 dni).....	73

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi z podziałem na rodzaj AE (Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115).....	73
Tabela 29. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10).....	74
Tabela 30. SAE po zakończeniu leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10).....	77
Tabela 31. AE prowadzące do przerwania leczenia lub wycofania z badania z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10).....	78
Tabela 32. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100).....	79
Tabela 33. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100).....	79
Tabela 34. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania INDA/GLY (110/50) vs TIO (10) vs PLC.....	80
Tabela 35. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania INDA/GLY (110/50) vs TIO + FORM (10 + 24).....	81
Tabela 36. SAE w trakcie leczenia z podziałem na zdarzenia dla porównania TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10) vs PLC.....	83
Tabela 37. Lista badań wykluczonych z porównania pośredniego MTC wraz z przyczynami.....	101
Tabela 38. Lista punktów końcowych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego MTC.....	101
Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do t-FEV1 [l] (12 tyg.).....	102
Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SGRQ 12 tyg.	103
Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę zdef. jako zmiana o ≥ 4 pkt w skali SGRQ (24 tyg.).....	104
Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do TDI [pkt] (12 tyg.).....	104
Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę zdef. jako zmiana o ≥ 1 pkt w skali TDI [n/N(%)] (24 tyg.).....	106
Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa.....	107
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących czynność płuc.....	112
Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakość życia oraz kontrolę objawów choroby (dane ciągłe).....	112
Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakość życia oraz kontrolę objawów choroby (dane dychotomiczne).....	113
Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla zdarzeń niepożądanych ogółem.....	113
Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. I).....	114
Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. II).....	114
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. III).....	115
Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. IV).....	115
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych (cz. V).....	115
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących czynność płuc.....	116
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla parametrów opisujących jakość życia oraz kontrolę objawów choroby.....	117
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych.....	117
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pośredniego MTC (model stały i model losowy) dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych.....	118
Tabela 58. Wyniki badań dotyczące skuteczności dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418 (dane ciągłe).....	122

Tabela 59. Szczegółowe wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla porównania UMEC/VI (62,5/25) vs PLC w badaniach Maltais 2014a - DB2114417 i Maltais 2014b - DB2114418 (dane dychotomiczne)	123
Tabela 60. Definicje punktów końcowych z badań klinicznych.....	129
Tabela 61. Skale wykorzystywane w ocenie punktów końcowych u pacjentów z POChP	132
Tabela 62. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	134
Tabela 63. Publikacje odrzucone ze względu na brak pełnych tekstów	136
Tabela 64. Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN.....	137
Tabela 65. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad	143
Tabela 66. Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych	143
Tabela 67. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	144
Tabela 68. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	145

